

wo9932446/pn

L4 ANSWER 1 OF 1 WPINDEX COPYRIGHT 2001 DERWENT INFORMATION LTD  
ACCESSION NUMBER: 1999-405149 [34] WPINDEX  
DOC. NO. CPI: C1999-119611  
TITLE: New dihydropyridine compounds for treating pain,  
neurodegeneration, asthma etc. - have N-substituted  
carboxamide group..  
DERWENT CLASS: B02 B03  
INVENTOR(S): KITO, M; NIWA, S; OHNO, S; ONISHI, T; ONO, Y; TAKAHARA,  
A; UNEYAMA, H  
PATENT ASSIGNEE(S): (AJIN) AJINOMOTO CO INC; (AJIN) AJINOMOTO KK  
COUNTRY COUNT: 83  
PATENT INFORMATION:

PATENT NO	KIND	DATE	WEEK	LA	PG	MAIN	IPC
WO 9932446	A1	19990701	(199934)*	JA	101	C07D211-90	<--
RW: AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR IE IT KE LS LU MC MW NL							
OA PT SD SE SZ UG ZW							
W: AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH CN CU CZ DE DK EE ES FI GB GE							
GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG							
MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG							
US UZ VN YU ZW							
AU 9916851	A	19990712	(199950)			C07D211-90	
EP 1043314	A1	20001011	(200052)	EN		C07D211-90	
R: AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI NL PT SE							
CN 1283187	A	20010207	(200129)			C07D211-90	
KR 2001033442	A	20010425	(200164)			C07D211-90	

APPLICATION DETAILS:

PATENT NO	KIND	APPLICATION	DATE
WO 9932446	A1	WO 1998-JP5801	19981222
AU 9916851	A	AU 1999-16851	19981222
EP 1043314	A1	EP 1998-961470	19981222
		WO 1998-JP5801	19981222
CN 1283187	A	CN 1998-812529	19981222
KR 2001033442	A	KR 2000-706928	20000621

FILING DETAILS:

PATENT NO	KIND	PATENT NO
AU 9916851	A Based on	WO 9932446
EP 1043314	A1 Based on	WO 9932446

PRIORITY APPLN. INFO: JP 1998-303067 19981023; JP 1997-353370  
19971222

INT. PATENT CLASSIF.:

MAIN: C07D211-90  
SECONDARY: A61K031-445; A61K031-495; A61K031-535; C07D401-12;  
C07D405-12; C07D498-04

BASIC ABSTRACT:

WO 9932446 A UPAB: 19990825  
NOVELTY - Dihydropyridine compounds with an acidic and an N-substituted  
carboxamide group, and their salts are new.  
DETAILED DESCRIPTION - The dihydropyridine compounds have the formula

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

(I).

A = 1- or 2-naphthyl, thiophen-2- or 3-yl, furan-2- or 3-yl, indol-2- or 3-yl, pyridin-2-, 3- or 4-yl, or a group of formula (II);

R1-R5 = H, halo, OH, COOH, NH2, CN, NO2, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkylamino, lower alkylthio, lower alkanoyl, lower alkoxy carbonyl, lower hydroxyalkyl, lower hydroxyalkoxy, lower hydroxyalkenyl, lower haloalkyl, lower haloalkoxy, lower haloalkenyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower alkoxy or aroyl; or any two of R1-R3 form a ring;

B = CN, NO2, acetyl, tetrazolyl, triazolyl, COOR6 or CONR7R8

R6-R8 = H, 1-6C optionally unsaturated hydrocarbyl, alkyl substituted by cycloalkyl (optionally including a heteroatom), optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, lower hydroxyalkyl, lower hydroxyalkenyl, lower haloalkyl, lower haloalkenyl, aryl lower alkyl, heteroaryl lower alkyl (excluding pyridin-3-ylpropyl), aryl lower alkenyl, heteroaryl lower alkenyl and lower cyanoalkyl (all with the chain optionally containing a heteroatom); or

R7+R8 = a ring, optionally containing a heteroatom; or B+C' complete a condensed lactone ring or lactam ring;

C' = H, lower alkyl, dimethoxymethyl, cyano, lower hydroxyalkyl or lower haloalkyl;

D, E = H, lower alkyl, lower hydroxyalkyl or aryl-lower alkyl;

F = aryl, heteroaryl or cycloalkyl (optionally containing a heteroatom);

G = H or lower alkyl;

X1 = bond, CH2, CH2CH2, CH=CH or CC;

Y = a group of formula CH2C triple bond C, CH2CH(R9)=C(R10), CH2CH2CH(R0), (CH2)3-5CH(R0), (V), CH2CH2O, CH2CH2CH2O, CH2CH2OCH(R0), CH(R)C(O)N(R11), CH2CH2N(R12)CH(R0)

R, R0, R9-R12 = H, lower alkyl, lower hydroxyalkyl, lower thioalkyl, alkylthio-lower alkyl, aryl, aryl-lower alkyl or heteroaryl-lower alkyl; or R9+R10 form a ring

ALSO CLAIMED are N-type calcium channel antagonists containing a compound of formula (I) where the substituents may also have the following additional meanings

A = quinolin-6-, 7- or 8-yl, another heteroaryl, cyclohexyl, cyclopentyl, other cyclic alkyl (which may contain a heteroatom);

R6-R8 = pyridin-3-ylpropyl;

C', E = lower aminoalkyl, lower azidoalkyl, aryl, heteroaryl, aryl-lower alkyl or heteroaryl-lower alkyl;

Y = CHR0 or CH2CHR0;

N(G)YF = a group of formula (a) or (b);

m = 1-3;

n = 2 or 3;

I = aryl, heteroaryl, cycloalkyl (optionally containing a heteroatom) or (CH2)kCH(P)(Q);

k = 0-2;

P, Q = as for R; or

CH(P)(Q) = ring (optionally heterocyclic).

ACTIVITY - anti-neurodegeneration

MECHANISM OF ACTION - Inhibition of calcium channel by 0.1 microM 2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-5-(3-phenyl-2-propen-1-ylcarbonyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxylic acid was 16 % for N-type and -7 % for L-type. pIC50 was 5.3.

USE - (I) are selective N-type calcium channel antagonists, useful for treating brain damage from acute conditions such as cerebral embolism and cerebral hemorrhage; progressive neurodegeneration from Alzheimer's, cerebrovascular dementia, ALS; AIDS-related dementia, Parkinson's disease, nerve damage from head wounds, spinal injury, obstructive thrombosis, pain associated with thrombo-obstructive vasculitis or diabetes, post-surgical

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

pain, migraine, internal organ pain, asthma, unstable angina,  
hypersensitivity colitis, and drug addiction (claimed).  
Dwg.0/0

FILE SEGMENT:

CPI

FIELD AVAILABILITY:

AB; GI; DCN

MANUAL CODES:

CPI: B06-E03; B07-D04D; B14-C01; B14-E10; B14-F01D;  
B14-F02B2; B14-G02A; B14-J01A3; B14-J01A4; B14-K01D;  
B14-M01C; B14-N16

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



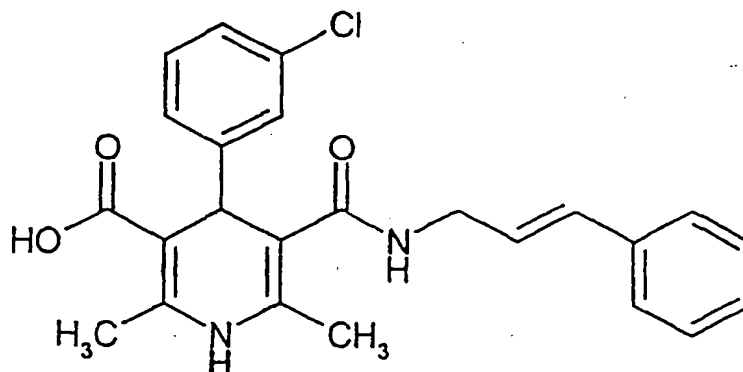
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類6 C07D 211/90, 401/12, 405/12, 498/04, A61K 31/445, 31/495, 31/535		A1	(11) 国際公開番号 WO99/32446
			(43) 国際公開日 1999年7月1日(01.07.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/05801		(74) 代理人 弁理士 中村 稔, 外(NAKAMURA, Minoru et al.) 〒100-8355 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号 新東京ビル646号 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1998年12月22日(22.12.98)			
(30) 優先権データ 特願平9/353370 1997年12月22日(22.12.97) JP 特願平10/303067 1998年10月23日(23.10.98) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 味の素株式会社(AJINOMOTO CO., INC.)(JP/JP) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目15番1号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 丹羽誠司(NIWA, Seiji)(JP/JP) 大野誠治(OHNO, Seiji)(JP/JP) 大西智之(ONISHI, Tomoyuki)(JP/JP) 鬼頭守和(KITO, Morikazu)(JP/JP) 高原 章(TAKAHARA, Akira)(JP/JP) 小野幸胤(ONO, Yukitsugu)(JP/JP) 畝山寿之(UNEYAMA, Hisayuki)(JP/JP) 〒210-0801 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1 味の素株式会社 中央研究所内 Kanagawa, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: NOVEL DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVE

(54)発明の名称 新規ジヒドロピリジン誘導体



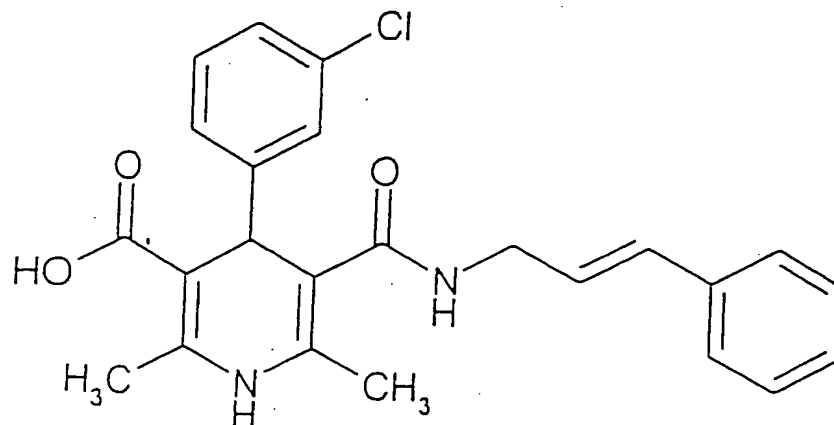
(1)

(57) Abstract

A dihydropyridine derivative represented by formula (I), analogues thereof and medicinally acceptable salts of both exhibit a selective blocking activity against N-type calcium channel, and are therefore useful as therapeutic agents for various diseases related to N-type calcium channel.

(57)要約

下記式のジヒドロピリジン誘導体、その類縁体又はこれらの医薬的に許容する塩は、N型カルシウムチャンネルに選択的な阻害活性を示し、これをN型カルシウムチャンネルに關与する各種疾病の治療薬として用いる。



PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦  
AL アルバニア  
AM アルメニア  
AT オーストラリア  
AU オーストラリア  
AZ アゼルバイジャン  
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ  
BB バルバドス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CC 中央アフリカ  
CF コンゴ  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コートジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国  
CU キューバ  
CY キプロス  
CZ チェコ  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
EE エストニア

ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GB ガボン  
GD グレナダ  
GE グルジア  
GH ガーナ  
GM ガンビア  
GN ギニア  
GW ギニア・ビサウ  
HR クロアチア  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IL イスラエル  
IN インド  
IS アイスランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KE ケニア  
KG キルギスタン  
KR 韓国  
KZ カザフスタン  
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン  
LK スリ・ランカ  
LR リベリア  
LS レソト  
LT リトアニア  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MD モルドヴァ  
MG マダガスカル  
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
MX メキシコ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュージーランド  
PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア  
SD スーダン  
SE スウェーデン

SG シンガポール  
SI スロヴェニア  
SK スロヴァキア  
SL シエラ・レオネ  
SN セネガル  
SZ スワジランド  
TD チャード  
TG トーゴ  
TM タジキスタン  
TN トルクメニスタン  
TR トルコ  
TT トリニダード・トバゴ  
UA ウクライナ  
UG ウガンダ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン  
VN ヴィエトナム  
YU ユーゴスラヴィア  
ZA 南アフリカ共和国  
ZW ジンバブエ



## 明細書

## 新規ジヒドロピリジン誘導体

## 発明の背景

本発明は新規なジヒドロピリジン誘導体及び医薬品としてのジヒドロピリジン誘導体の使用に関するものである。脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患（progress neurodegenerative disease）、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓性血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状などの病態時にN型カルシウムチャンネルの活性化の関与が示されている。本発明の化合物はそのN型カルシウムチャンネル活性化に対する阻害作用を示し、これにより上記疾患の治療薬として有用な化合物に関する。

カルシウムチャンネルは現在L、N、P、Q、R、T型サブタイプに分類され、各サブタイプは臓器特異的に分布している。特にN型カルシウムチャンネルは、中枢神経、末梢神経及び副腎髄質細胞に広く分布しており、神経細胞死、血中カテコラミン動態制御、知覚などの感覚制御に関与していることが知られている。

N型カルシウムチャンネルを選択的に阻害するペプチド、オメガコノトキシンGVIAおよびそのオメガコノトキシンMVIIAは脳スライス標本からの興奮性神経伝達物質の放出を抑制し、動物実験においても脳血管障害時の神経細胞壊死の進展を防止することが確認されており、臨床的にN型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性

痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患 (progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害の治療に有効であると考えられている。また、オメガコノトキシンMVIIAはホルマリン惹起疼痛、ホットプレート疼痛、末梢神経ニューロパチーによる疼痛等を動物実験で抑制することが確認されていることから、臨床的に脊髄損傷、糖尿病あるいは閉塞性血栓性血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みにも有効であると考えられている。さらに、オメガコノトキシンGVIAは培養交感神経節細胞からのカテコラミン放出、支配神経の電気刺激による摘出血管の収縮反応、イヌ副腎髄質からのカテコラミン分泌亢進等を抑制することから、N型カルシウムチャンネル阻害作用を持つ化合物は臨床的に気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患に有効と考えられている(Neuropharmacol., 32, 1141(1993))。

これまでN型カルシウムチャンネルに選択的に作用する幾つかのペプチド性および非ペプチド性の化合物が開示されているが(例えばWO 9313128)、いずれも実際の薬剤としての使用には至っていない。また、これまでのN型カルシウムチャンネルに作用する化合物はN型以外のカルシウムチャンネルにも作用を示すものがあり(British Journal of Pharmacology, 122 (1) 37-42, 1997)、例えば降圧作用に非常に関連のあるL型カルシウムチャンネルに対しても拮抗作用を示す化合物はN型拮抗薬の適応症(脳卒中、神経痛、末期癌や脊髄損傷時の痛み止めなど)には禁忌であった。

#### 発明の開示

本発明は、N型カルシウムチャンネルに選択的に拮抗作用を有する新規化合物を提供することを目的とする。

本発明は、又、N型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハ

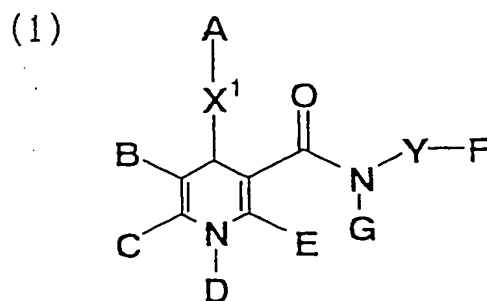
イマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤を提供することを目的とする。

本発明は、又、医薬組成物を提供することを目的とする。

本発明のこれらの及び他の目的は、以下の記載及び実施例から明らかとなるであろう。

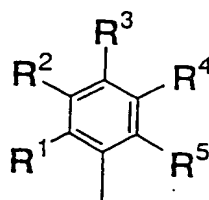
本発明者らは、上記の課題を解決するために、種々のジヒドロビリジン誘導体を合成し、新規に合成した化合物及び公知のジヒドロビリジン誘導体についてそのN型カルシウム電流阻害作用を調べた結果、ある特定の新規ジヒドロビリジン誘導体が選択的に優れたN型カルシウムチャンネル拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するにいたった。

すなわち、本発明は、下記一般式(1)で示されるジヒドロビリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を提供する。



[Aは、下記一般式(2)で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ビリジン-4-イル基、ビリジン-3-イル基、ビリジン-2-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基のいずれかを表し、

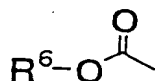
(2)



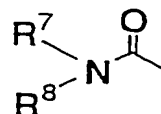
(式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す)

Bは、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、テトラゾール基、トリアゾール基または下記一般式(3)又は(4)で表される基、

(3)



(4)



(式中 $R^6 \sim R^8$ は水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでいてもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基(ピリジン-3-イルプロピル基は除く)、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低

級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、 $R^1$  と  $R^3$  は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良い。)

Cは、水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基を表し、

Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

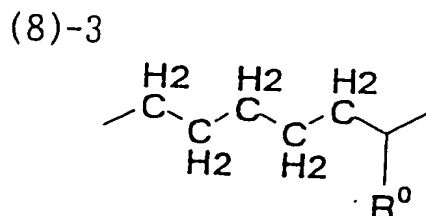
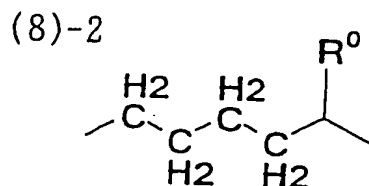
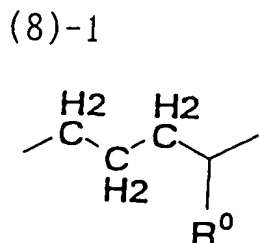
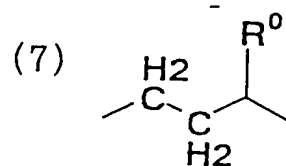
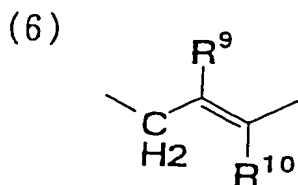
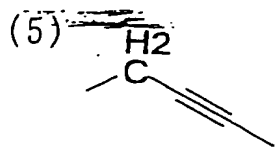
Eは、水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基を表し、

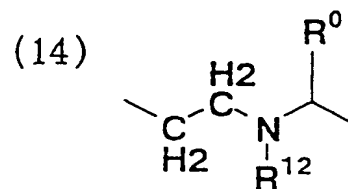
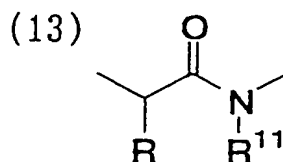
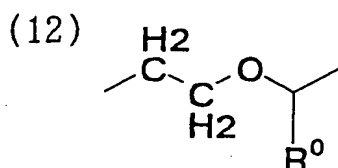
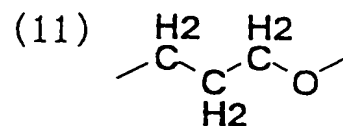
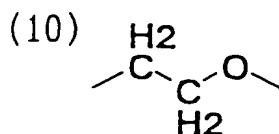
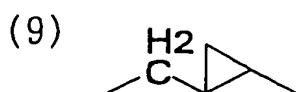
Fは、アリール基、ヘテロアリール基又は環状アルキル基（但し、基中にヘテロ原子を有していてもよい）を表し、

Gは水素原子、低級アルキル基を表し、

$X^1$  は原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

Yは、下記一般式(5)～(14)のいずれかで表される基である。





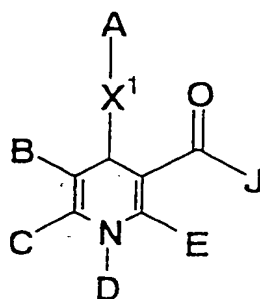
(式中 $R^1 \sim R^{12}$ 、 $R$ 及び $R^0$ はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、チオ低級アルキル基、アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表す。)

但し、 $B$ と $C$ が縮環してラクトン環またはラクタム環を形成してもよく、又、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよく、又、 $R^3$ と $R^{10}$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

本発明は、上記一般式(1)又は下記一般式(1-1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤を提供する。

本発明は、又、上記一般式(1)又は下記一般式(1-1)で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状のいずれかの治療剤を提供する。

(1-1)



〔Aは、上記一般式（2）で表される基、1-ナフテル基、2-ナフテル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、キノリン-2-イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、キノリン-5-イル基、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、キノリン-8-イル基、その他ヘテロアリール基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、その他環状アルキル基（但し、基中にヘテロ原子を含んでいてもよい）のいずれかを表し、

Bは、一般式（1）におけると同様の基を表し、

Cは、水素原子、ジメトキシメチル基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表し、

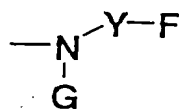
Dは、一般式（1）におけると同様の基を表し、

Eは、水素原子、ジメトキシメチル基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表し、

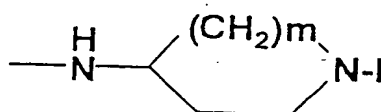
X<sup>1</sup> は、一般式（1）におけると同様の基を表し、

Jは、下記 (J-1) ~ (J-3) のいずれかの基を表し、

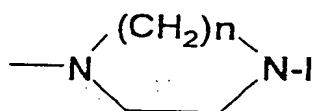
(J-1)



(J-2)



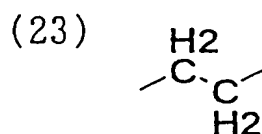
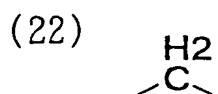
(J-3)



(式(J-1)中、Fは、アリール基、ヘテロアリール基又は環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を有していてもよい)を表し、

FとGは、一般式(1)におけると同様の基を表し、

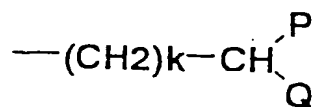
Yは、一般式(1)におけると同様の基を表すか、又は式(22)若しくは(23)で表される基である。)



(式(J-2)及び(J-3)中、mは、1～3の整数を表し、nは2又は3の整数を表し、Iは、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基(基中にヘテロ原子を有していてもよい)又は下記(Ia)で表される基であり、



(la)



(式中、kは0、1又は2であり、PとQはそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、チオ低級アルキル基、アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基を表すが、PとQは一緒になって環を形成していてもよく、この環はヘテロ原子を含んでいてもよい。)

但し、BとCが縮環してラクトン環またはラクタム環を形成してもよく、又、 $R^1 \sim R^3$  はいずれか二つが結合して環を形成してもよく、又、 $R^3$  と  $R^{3'}$  はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

本発明は、又、上記一般式(1)で表されるジヒドロビリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩、及び担体及び／又は希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。

発明を実施するための最良の形態

本明細書における低級アルキル基などの「低級」という語は、炭素数が1～6の基を意味する。アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキルアミノ基、アルキルチオ基、アルカノイル基の成分としてのアルキル基は直鎖もしくは分岐鎖状であることができる。メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、セカンダリー及びターシャリーブチル基がそのようなアルキル基の例である。これらのうち、炭素数が1～3の基が好ましい。アリール低級アルコキシ基は、例えばベンジルオキシ基等が挙げられる。ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示している。本明細書において、アリール基は、置換及び無置換のアリール基を意味し、好ましくはフェニル及び置換されたフェニル基であり、

ハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として好ましい。ヘテロアリール基は、置換及び無置換のヘテロアリール基を意味し、好ましくはピリジル基、フリル基等と、置換されたピリジル基、フリル基等であり、ハロゲン、アルキル及びアルコキシが特に置換基として好ましい。アロイル基の例としてはベンゾイル基、ピリジルカルボニル基等が挙げられる。

又、一般式(3)又は(4)で表される基中の $R^6 \sim R^8$ を表す置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基における置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、水酸基、カルボキシル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、又は低級アルコキシカルボニル等があげられる。

上記一般式(1)において、Aで表される基である、1-ナフチル基、2-ナフチル基、インドール-2-イル基及びインドール-3-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで、置換基としては、上記 $R^6 \sim R^8$ について述べたのと同様の置換基などがあげられる。

又、Aで表される基である、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などについてあげたのと同様の置換基があげられる。又、一緒になって形成する環としては、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、キノリン、イソキノリンなどがあげられる。

さらに、上記一般式(1-1)において、Aで表される基である、キノリン-2-イル基、キノリン-3-イル基、キノリン-4-イル基、キノリン-5-イル基、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、キノリン-8-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、ここで、置換基としては、上記1-ナフチ

ル基などについてあげたのと同様の置換基があげられる。又、その他ヘテロアリアル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、及びその他環状アルキル基も無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記1-ナフチル基などについてあげたのと同様の置換基があげられる。又、一緒になって形成する環としては、アクリジン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、テトラヒドロナフタレン、インダンなどがあげられる。

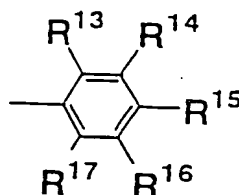
又、他ヘテロアリアル基及びその他環状アルキル基としては、例えば、それぞれチアゾール、オキサゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン等と、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。

さらに、上記一般式 (1-1) においてAで表される基についてあげた基以外の基については、一般式 (1) におけるAで表される基について述べたのと同様である。

上記一般式 (1) 及び (1-1) においてC又はEで表される基における低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリアル低級アルキル基は、場合により鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。ここで、ヘテロ原子としては、酸素、窒素、硫黄原子などがあげられ、ヘテロ原子を含む鎖としては、例えば、ヒドロキシエトキシメチル基、メトキシエチル基、アミノエトキシメチル基、アジドエトキシメチル基、メチルチオエチル基等があげられる。

上記一般式 (1) におけるFとしては、下記一般式 (15) で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、イミダゾール-1-イル基又はピロリジノン-1-イル基が好ましい。

(15)



(式中 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいカルボキシアミド基、アロイル基、アリール基、ヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表し、場合によっては鎖中にヘテロ原子を含んでも良く、 $R^{13} \sim R^{17}$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。)

ここで、チオフエン-3-イル基、チオフエン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-1-イル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記 $R^6 \sim R^8$ について述べたのと同様の置換基などがあげられる。又、一緒になって形成する環としては、上記A基について述べたのと同様の置換基などがあげられる。

上記一般式(1-1)におけるFとしては、上記一般式(15)で表される基、チオフエン-3-イル基、チオフエン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-

イル基、イミダゾール-1-イル基、その他ヘテロアリール基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ピペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、その他炭素数3~8の環状アルキル基のいずれかの基を表すのが好ましい。

ここで、その他ヘテロアリール基、ピロリジン-3-イル基、ピペラジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、シクロペンチル基、モルホリン-4-イル、その他炭素数3~8の環状アルキル基は、無置換又は置換基を有するものを意味し、さらに複数の置換基を有する場合には、これらが一緒になって環を形成していてもよい。ここで、置換基としては、上記一般式(1)におけるFについて記載したのと同じ基があげられ、又、一緒になって形成する環としては、上記A基について述べたのと同様の置換基やテトラヒドロイソキノリンなどがあげられる。

さらに、一般式(1-1)におけるFとして一般式(1)におけるFと同じ基については、一般式(1)におけるFについて記載したのと同様である。

本発明においては、一般式(1)及び(1-1)における置換基としては、次のものが好ましい。

Aとしては、一般式(2)で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基及びピリジン-2-イル基が好ましい。

Bとしては、一般式(3)で表される基(特に、 $R^6$ が水素原子を表すか、又はアリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基を表すのが好ましい)、一般式(4)で表される基(但し、 $R^7$ または $R^8$ のどちらか一方が水素原子を表す)、若しくはCと縮環してラクトン環を形

成する場合、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、テトラゾール基及びトリアゾール基が好ましい。

Cとしては、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエトキシメチル基及びアミノエトキシメチル基が好ましい。

Dとしては、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基及びアリール低級アルキル基が好ましい。

Eとしては、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、クロロメチル基、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエトキシメチル基及びアミノエトキシメチル基が好ましい。

X'としては、原子間結合、 $-\text{CH}=\text{CH}$ 及び $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましい。

Fとしては、一般式(15)で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、イミダゾール-1-イル基、その他ヘテロアリール基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基及びモルホリン-4-イル基が好ましい。

Gとしては、水素原子及び低級アルキル基が好ましい。

Yとしては、一般式(5)～(7)、(8)-1、(9)～(14)であるのが好ましい。又、 $\text{R}^0$ としては水素原子であるのが好ましい。さらに、これらのうち、一般式(6)で表される基(特に、式中 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が水素原子を表すのが好ましい)、一般式(7)、(8)-1、(8)-2、(8)-3で表される基(特に、 $\text{R}^0$ が水素原子であるのが好ましい)が好ましい。

Jとしては、一般式(J-1)で表される基で、G、Y、Fとしては、上記一般式(1)におけるG、Y、Fについて記載したものと同様の基が好ましい。

Iとしては、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基、アリール基及びヘテロアリール基が好ましい。

さらに、本発明においては、一般式(1)において、Yが一般式(6)で表される基であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^I$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Bが一般式(3)で表される基、一般式(4)で表される基(但し、 $R^7$ または $R^8$ のどちらか一方が水素原子を表す)、若しくはCと縮環してラクトン環を形成する場合のいずれかであり、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^I$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^I$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、若しくは一般式(4)で表される基のいずれかを示し(但し、 $R^7$ または $R^8$ が水素原子を表す)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^I$ が原子間結合、Yが一般式(7)、(8)-1、(8)-2又は(8)-3で表される基(特に、 $R^0$ が水素原子であるのが好ましい)であるのが好ましい。さらに、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ は水素原子以外の基を表す。)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^I$ が原子間結合、

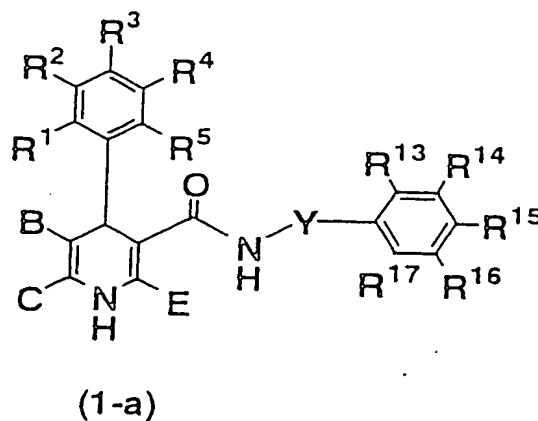
Yが一般式(7)、(8)-1、(8)-2又は(8)-3で表される基(特に、 $R^0$ が水素原子であるのが好ましい)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ がアリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基を表す。)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(7)、(8)-1、(8)-2又は(8)-3で表される基(特に、 $R^0$ が水素原子であるのが好ましい)であるのが好ましい。

又、一般式(1)において、Aが一般式(2)で表される基、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、Dが水素原子、Fが一般式(15)で表される基、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^7$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)であるのが好ましい。

又、一般式(1-1)において、Aが一般式(2)で表される基、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、Dが水素原子、Jが一般式(J-2)で表される基(但し、mが2、Iがベンジル基を表す)又は一般式(J-3)で表される基(但し、nが2、Iがフェニル基を表す)であるのが好ましい。

上記一般式(1)中、下記一般式(1-a)で表されるものが好ましい。





(式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$  は上記の通りである。)、

B は上記一般式 (3) 又は (4) で表される基 (式中  $R^6 \sim R^8$  は上記の通りである。) であり、

C と E は低級アルキル基を表し、

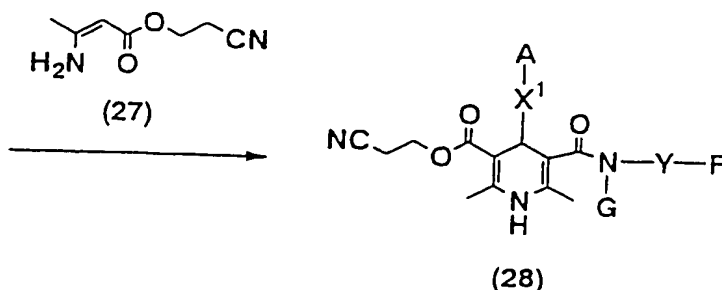
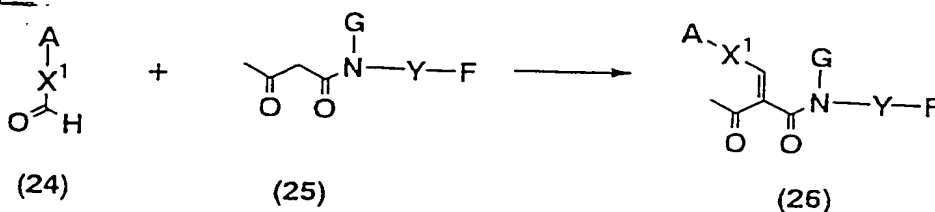
$R^{11} \sim R^{17}$  は、上記の通りであり、

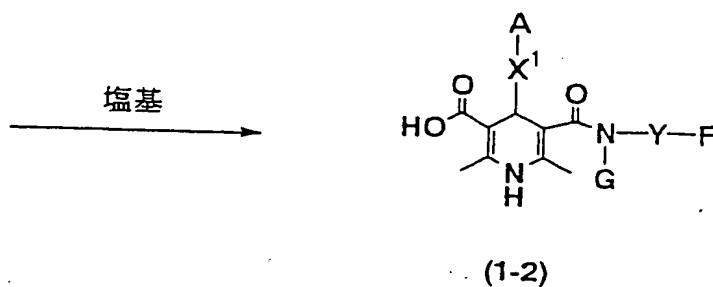
Y は上記一般式 (6) 又は (7) のいずれかを表す (式中、 $R^9$  は水素原子を表すのが好ましく、又  $R^9$  と  $R^{10}$  も水素原子を表すのが好ましい)。

又、上記一般式 (1-a) 中、B が上記一般式 (3) (但し、 $R^5$  が水素原子を表す。)、C と E がメチル基、Y が上記一般式 (6) である (但し、式中  $R^9$ 、 $R^{10}$  は水素原子を表す。) ジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容する塩が好ましい。

本発明のジヒドロビリジン誘導体 (1) は次に示した方法を用いることにより製造することができる。

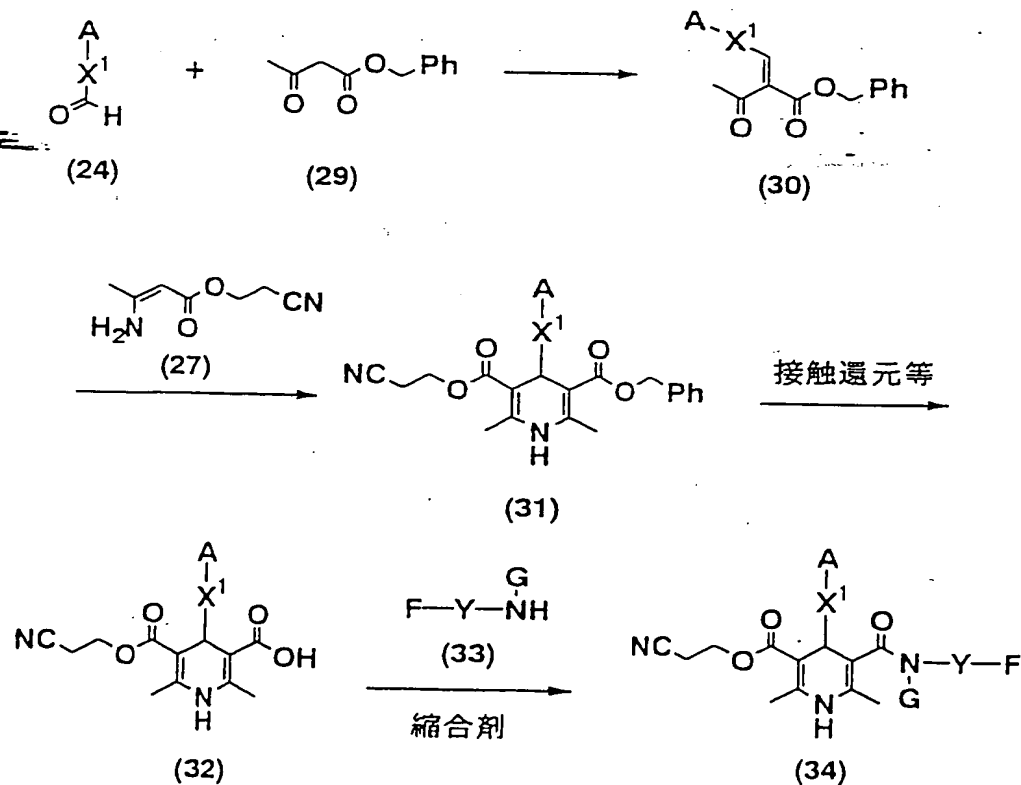
例えば、B がカルボキシル基 (一般式 (3) で  $R^5$  が水素原子)、C と E がメチル基、D が水素原子であるジヒドロビリジン誘導体 (1-2) は次のようにして製造することができる。

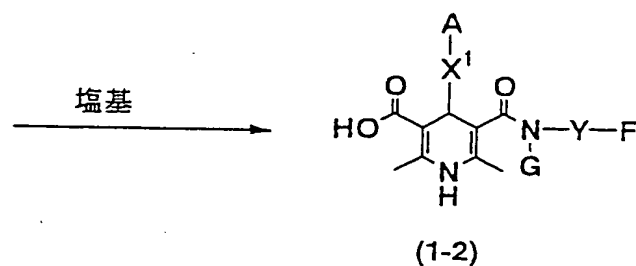




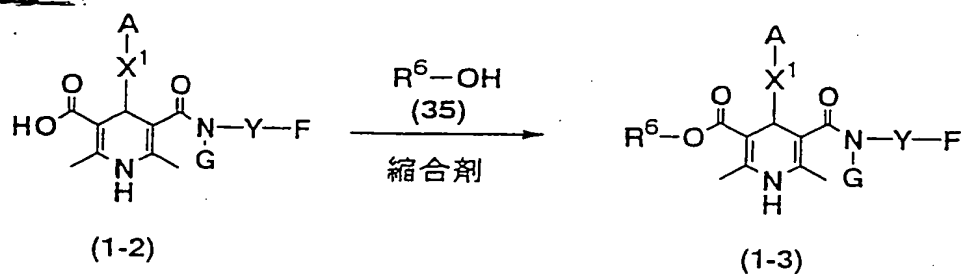
つまり、アルデヒド (24) とアセト酢酸アミド (25) のKnoevenagel 反応により得られる (26) を、3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエステル (27) と反応させることにより (28) を得、これを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロビリジン誘導体 (1-2) を製造することができる。なお (28) は、アルデヒド (24) とアセト酢酸アミド (25)、3-アミノクロトン酸2-シアノエチルエステル (27) を直接反応させることによっても製造することができる。

また、ジヒドロビリジン誘導体 (1-2) は次のようにしても製造することができる。





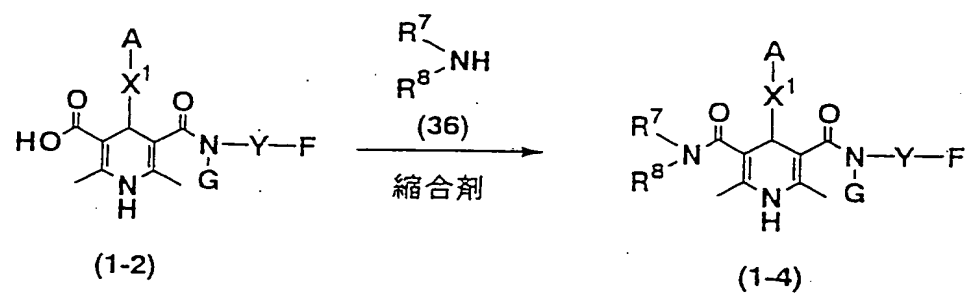
すなわち、アルデヒド (24) とアセト酢酸ベンジルエステル (29) の Knoevenagel 反応により (30) が得られる。これを、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル (27) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (31) が得られる。さらにジヒドロピリジン誘導体 (31) を例えば接触還元等に付し (32) へ変換後、アミン (33) と縮合しアミド誘導体 (34) が得られる。これを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-2) を製造することもできる。また、B がエステル基 (一般式 (3) で R<sup>5</sup> が水素原子以外の置換基)、C と E がメチル基、D が水素原子であるジヒドロピリジン誘導体 (1-3) は次のようにして製造することができる。



すなわち、上記製法にて合成したジヒドロピリジン誘導体 (1-2) をアルコール (35) と縮合することによって、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-3) を製造することができる。

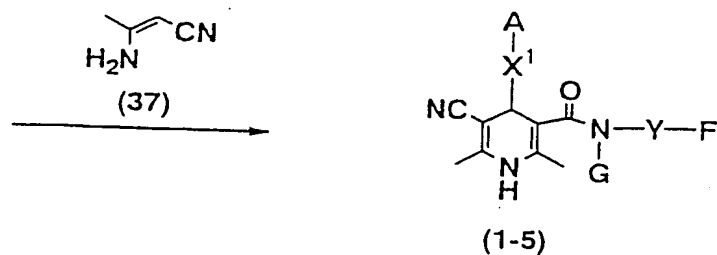
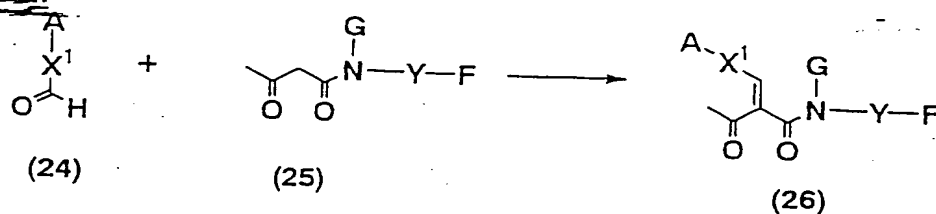
また、B が一般式 (4) の置換されたカルバモイル基、C と E がメチル基、D

が水素原子であるジヒドロピリジン誘導体（１－４）は次のようにして製造することができる。



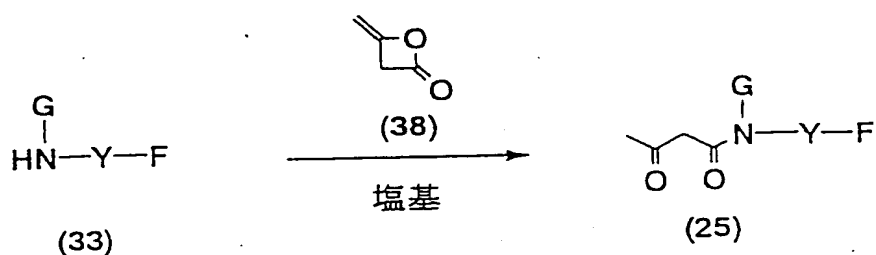
すなわち、上記製法にて合成したジヒドロピリジン誘導体（１－２）を置換アミン（３６）と縮合することによって、本発明のジヒドロピリジン誘導体（１－４）を製造することができる。

また、Bがシアノ基、CとEがメチル基、Dが水素原子であるジヒドロピリジン誘導体（１－５）は次のようにして製造することができる。



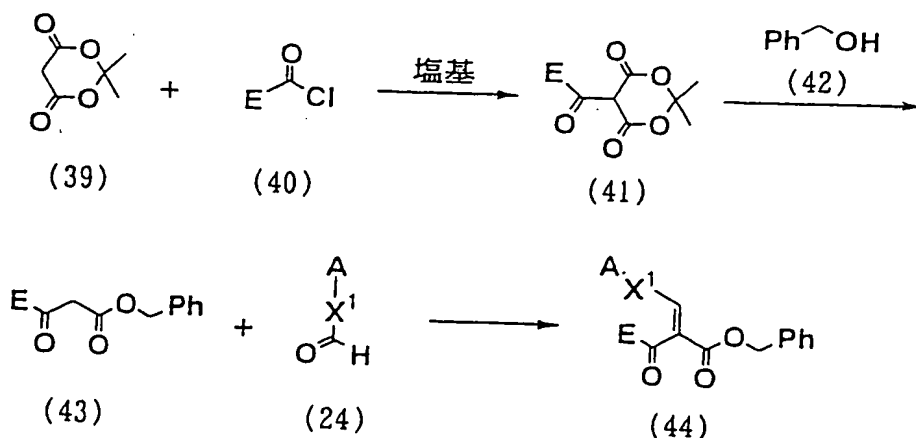
すなわち、アルデヒド（２４）とアセト酢酸アミド（２５）のKnoevenagel 反応により得られる（２６）を、３-アミノクロトニトリル（３７）と反応させることにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体（１-５）を製造することができる。

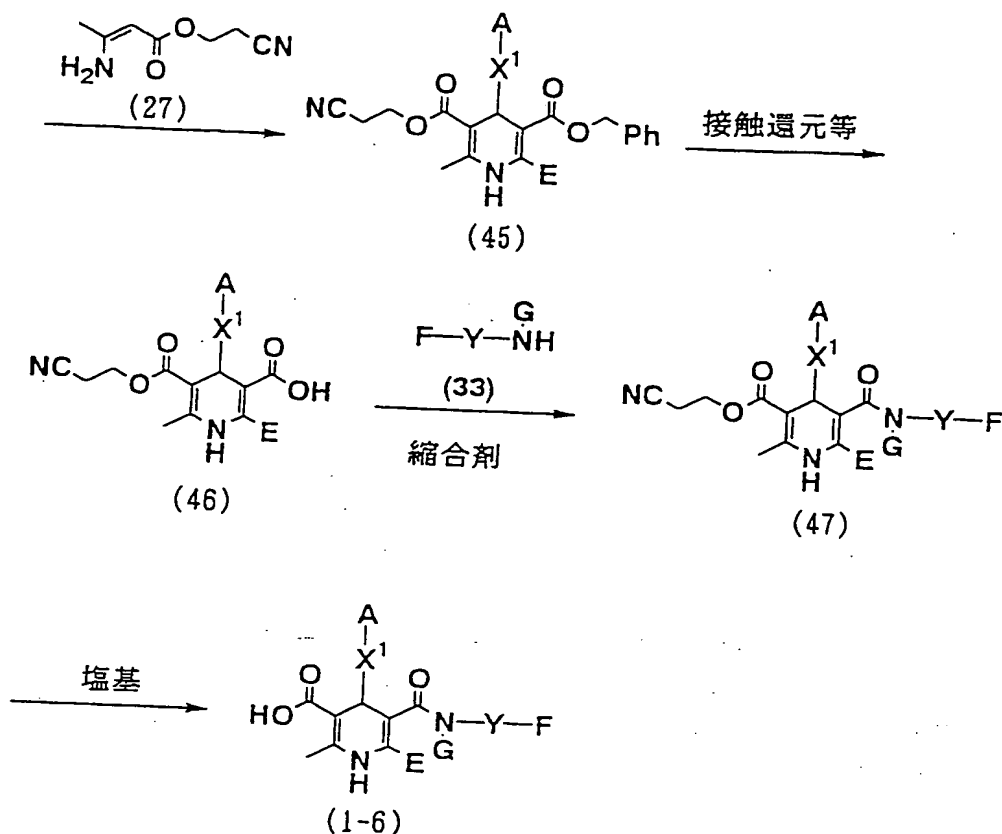
なお、出発原料として使用されるアセト酢酸アミド（25）はそれらが公知でないならば、下式に示す様な方法等にて製造することができる。



例えば、アミン（33）とジケテン（38）と適当な塩基を加熱することによりアセト酢酸アミド（25）を得ることができる。

また、Bがカルボキシ基（一般式（3）でR<sup>5</sup>が水素原子）、Cがメチル基、Dが水素原子であるジヒドロビリジン誘導体（1-6）は次のようにして製造することができる。

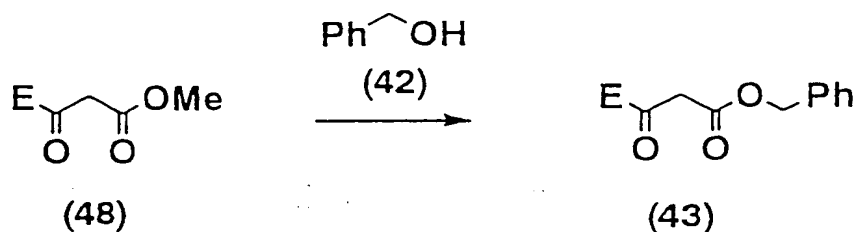




すなわち、メラドラム酸 (39) とアシルクロライド (40) を適当な塩基の存在下反応させて (41) を得、さらにベンジルアルコール (42) と反応させることによりアシル酢酸ベンジルエステル (43) が得られる。さらにアルデヒド (24) と Knoevenagel 反応により (44) が得られ、これを 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル (27) と反応させることによりジヒドロピリジン誘導体 (45) が得られる。これを例えば接触還元等に付し (46) へ変換後、アミン (33) と縮合しアミド誘導体 (47) が得られる。これを例えば水酸化ナトリウム等の塩基にて処理することにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体 (1-6) を製造することができる。

また上記製法中、アシル酢酸ベンジルエステル (43) は、次のようにしても製造できる。すなわち、アシル酢酸メチルエステル (48) をベンジルアルコール (42) とエステル交換することによりアシル酢酸ベンジルエステル (43)

を得ることができる。



本発明の一般式（１）で示される化合物が塩の形態を成し得る場合、その塩は医薬的に許容しうるものであれば良く、例えばアンモニウム塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、アルミニウム塩、亜鉛塩、モルホリン、ピペリジン等の有機アミンとの塩、アルギニン、リジン等の塩基性アミノ酸との塩が挙げることができる。

一般式（１）で示される化合物またはその塩は、そのままあるいは各種の医薬組成物として投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、散剤、丸剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、溶液剤、糖衣剤、またはデボー剤にしてよく、普通の製剤助剤を用いて常法に従って製造することができる。

例えば錠剤は、本発明の有効成分であるジヒドロピリジン誘導体を既知の補助物質、例えば乳糖、炭酸カルシウムまたは燐酸カルシウム等の不活性希釈剤、アラビアゴム、コーンスターチまたはゼラチン等の結合剤、アルギン酸、コーンスターチまたは前ゼラチン化デンプン等の膨化剤、ショ糖、乳糖またはサッカリン等の甘味剤、ペパーミント、アカモノ油またはチェリー等の香味剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはカルボキシメチルセルロース等の滑湿剤と混合することによって得られる。

一般式（１）で示される化合物またはその塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤は脳梗塞、脳出血（クモ膜下出血を含む）などの発症後急性期

の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患 (progress neurodegenerative disease)、頭部損傷による神経障害、脊髄損傷や糖尿病あるいは閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛み、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療薬に利用できる。

上記目的のために用いる投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、年齢、体重などにより決定されるが、経口もしくは非経口のルートにより、通常成人一日あたりの投与量として経口投与の場合で  $1 \mu\text{g} \sim 5 \text{g}$ 、非経口投与の場合で  $0.01 \mu\text{g} \sim 1 \text{g}$  を用いる。

以下の実施例により本発明を詳細に説明する。これらは本発明の好ましい実施態様でありこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例 1 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミドの合成

シンナミルアミン  $3.06 \text{g}$  ( $23.0 \text{mmol}$ )、ケテンダイマー  $2.32 \text{ml}$  ( $30.1 \text{mmol}$ ) とトリエチルアミン  $0.321 \text{ml}$  ( $2.30 \text{mmol}$ ) をトルエン  $23 \text{ml}$  中、 $70^\circ\text{C}$  で3時間加熱攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量  $5.08 \text{g}$  ( $23.4 \text{mmol}$ ) 収率  $100\%$

MS (ESI,  $m/z$ )  $216 (\text{M-H})^-$



$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.29 (3H, s), 3.47 (2H, s), 4.07 (2H, t), 6.20 (1H, dt), 6.54 (1H, d), 7.15-7.40 (5H, m)

2) 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) プチラミド 652 mg (3.00 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.340 ml (3.00 mmol) とピペリジン 0.030 ml (0.30 mmol) をベンゼン 25 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。減圧下でベンゼンを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 379 mg (1.12 mmol) 収率 37%

MS (ESI,  $m/z$ ) 340 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.46 (3H, s), 4.13-4.19 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.90 (1H, t), 6.13 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.22-7.55 (9H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボニル酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 193 mg (0.568 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 87.6 mg (0.568 mmol) を 2-プロパノール 2.8 ml 中、70°C で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:2) で精製し表題化合物を得た。

収量 85.0 mg (0.179 mmol) 収率 32%

MS (ESI,  $m/z$ ) 476 ( $M+H$ ) $^+$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.90-4.00 (2H, m), 4.15-4.30 (2H, m), 4.77 (1H, s), 5.55 (1H, t), 6.00 (1H, bs), 6.04 (1H, dt), 6.27 (1H, d), 7.12-7.32 (9H, m)

4) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 85.0 mg (0.179 mmol) をメタノール 3.6 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.358 ml を加え、室温で 2.5 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 1:2) で精製し表題化合物を得た。

収量 38.9 mg (0.092 mmol) 収率 51%

MS (ESI,  $m/z$ ) 421 ( $\text{M-H}^-$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.31 (6H, s), 3.92-4.02 (2H, m), 4.78 (1H, s), 5.54 (1H, t), 5.70 (1H, s), 6.07 (1H, dt), 6.28 (1H, d), 7.14-7.31 (9H, m)

実施例 2 2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 メチルエステル

1) 2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) ブチラミド 652 mg (3.00 mmol)、3-ニトロベンズアルデヒド 454 mg (3.0

0 mmol) より実施例 1 の 2) と同様にして表題化合物を得た。

収量 345 mg (0.984 mmol) 収率 33%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.50 (3H, s), 4.14-4.21 (2H, m), 6.09-6.20 (2H, m), 6.52 (1H, d), 7.27-7.33 (5H, m), 7.50 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.87 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.41 (1H, s)

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 メチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 173 mg (0.492 mmol) と 3-アミノクロトン酸メチル 56.6 mg (0.492 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 138 mg (0.309 mmol) 収率 63%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.26 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.98 (2H, t), 4.96 (1H, s), 5.56 (1H, t), 6.00 (1H, bs), 6.06 (1H, dt), 6.33 (1H, d), 7.20-7.35 (5H, m), 7.39 (1H, t), 7.65 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.14 (1H, s)

実施例 3 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-メトキシエチルエステル

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 173 mg (0.492 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-メトキシエチル 78.3 mg (0.492 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 157 mg (0.318 mmol) 収率 65%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.50-3.55 (2H, m), 3.97 (2H, t), 4.09-4.25 (2H, m), 4.98 (1H, s), 5.63 (1H, t), 6.07 (1H, dt), 6.10 (1H, bs), 6.32 (1H, d), 7.18-7.32 (5H, m), 7.37 (1H, t), 7.68 (1H, d), 8.00 (1H, d), 8.14 (1H, s)

実施例 4 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) プチラミド 1.03 g (4.74 mmol)、3-ニトロベンズアルデヒド 723 mg (4.78 mmol) とピペリジン 0.2 ml (2.02 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。酢酸エチルを加え 2 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 2:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 398 mg (1.14 mmol) 収率 24.0%

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 2.50 (3H, s), 4.14-4.21 (2H, m), 6.08-6.20 (2H, m), 6.52 (1H, d), 7.22-7.34 (5H, m), 7.50 (1H, t), 7.57 (1H, s), 7.89 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.40 (1H, s)

2) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミド 388 mg (1.11 mmol) と 3-アミノ

クロトン酸 2-シアノエチル 174 mg (1.13 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 290 mg (0.60 mmol) 収率 54.2%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (3H, s), 2.37 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.96-4.04 (2H, m), 4.20-4.34 (2H, m), 4.96 (1H, s), 5.52 (1H, t), 5.78 (1H, bs), 6.07 (1H, dt), 6.35 (1H, d), 7.20-7.34 (5H, m), 7.41 (1H, t), 7.68 (1H, d), 8.04 (1H, d), 8.13 (1H, s)

3) 2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

2, 6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 254 mg (0.52 mmol) をメタノール 20 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。2 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加え析出物を濾過した。水ういでヘキサン:酢酸エチル 3:1 で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 165 mg (0.38 mmol) 収率 73.2%

MS (ESI, m/z) 432 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.08 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.76-3.88 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.12 (1H, dt), 6.23 (1H, d), 7.18-7.34 (5H, m), 7.52 (1H, t), 7.60-7.66 (1H, m), 7.87 (1H, t), 7.97-8.06 (2H, m), 8.43 (1H, s)

実施例 5 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-ニトロ-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-

イル) アミド

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

ニトロアセトン 526 mg (5.10 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.58 ml (5.12 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 788 mg (5.11 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 1.251 g (3.46 mmol) 収率 67.8%

MS (ESI, m/z) 360 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.42 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.63 (2H, t), 4.24-4.34 (2H, m), 5.37 (1H, s), 5.95 (1H, s), 7.17-7.27 (4H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 198 mg (0.55 mmol) から実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 98 mg (0.32 mmol) 収率 58.0%

MS (ESI, m/z) 307 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.29 (6H, s), 5.23 (1H, s), 7.13-7.34 (4H, m), 9.58 (1H, s)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミドの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-ニトロ-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 93 mg (0.30 mmol)、シンナミルアミ

ン 100 mg (0.75 mmol)、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 138 mg (0.54 mmol) とトリエチルアミン 0.15 ml (1.08 mmol) を DMF 5 ml 中、室温で 2 日間攪拌した。減圧下で DMF を留去、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸で洗浄し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 4：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 67 mg (0.16 mmol) 収率 52.2%

MS (ESI, m/z) 422 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (3H, s), 2.53 (3H, s), 3.90-4.06 (2H, m), 5.24 (1H, s), 5.49 (1H, m), 6.03 (1H, dt), 6.13 (1H, s), 6.29 (1H, d), 7.18-7.32 (9H, m)

実施例 6 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-((2-メトキシエチル)アミド) 5-((3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アミド)

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 245 mg (0.58 mmol)、2-メトキシエチルアミン 0.06 ml (0.69 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 137 mg (0.71 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 10 mg (0.08 mmol) をジクロロメタン 12 ml 中室温で 2 日間攪拌した。水を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を HPLC（水：アセトニトリル）で精製し表題化合物を得た。

収量 143 mg (0.30 mmol) 収率 51.4%

MS (ESI, m/z) 478 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.26-3.42 (

4H, m), 3.94-4.02 (2H, m), 4.71 (1H, s), 5.21 (1H, s), 5.41 (1H, m), 5.68 (1H, m), 6.04 (1H, dt), 6.29 (1H, d), 7.16-7.30 (9H, m)

実施例7 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸

1) 4,4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 ベンジルエステルの合成

4,4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 エチル 2.68 g (14.1 mmol)、ベンジルアルコール 3.62 ml (34.9 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 244 mg (2.0 mmol) をトルエン 40 ml 中、3 晩加熱還流させた。得られた反応液に磷酸緩衝液を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 9：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.90 g (11.5 mmol) 収率 81%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.36 (6H, s), 3.61 (2H, s), 4.54 (1H, s), 5.16 (2H, s) 7.28-7.36 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル 5-(2-シアノエチル) エステルの合成

4,4-ジメトキシ-3-オキソ酪酸 ベンジルエステル 3.84 g (7.52 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 1.30 ml (11.5 mmol) とピペリジン 0.114 ml をベンゼン 11.5 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。反応液を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 1.77 g (11.5 mmol) を 2-プロパノール 57.5 ml 中、70℃で 1 晩



加熱撹拌した。さらに常圧下で2-プロパノールを留去しつつ、120℃で4時間加熱撹拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 2：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 3.84 g (7.52 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 533 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (3H, s), 2.60 (2H, t), 3.41 (3H, s), 3.42 (3H, s), 4.17-4.31 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.06 (1H, d), 5.15 (1H, d), 6.02 (1H, s), 6.81 (1H, bs), 7.10-7.35 (9H, m).

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-ベンジルエステル 5-(2-シアノエチル)エステル 3.84 g (7.52 mmol) を酢酸エチル 37.6 ml に溶解し10%パラジウム炭素 107 mg を加え、室温で3晩撹拌した。不溶物を濾去した後、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.37 g (5.63 mmol) 収率 75%

MS (ESI, m/z) 419 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.34 (3H, s), 2.81-2.88 (2H, m), 4.16 (2H, t), 4.4 (1H, s), 6.09 (1H, bs), 7.15-7.28 (4H, m), 8.54 (1H, bs)

4) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-1,4-

ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル  
 1. 59 g (3.77 mmol) とシンナミルアミン 628 mg (4.71 mmol) より実施例 5 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 1.32 g (2.47 mmol) 収率 65%

MS (ESI, m/z) 558 (M+Na)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.39 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.36 (3H, s), 3.46 (3H, s)  
 3.97-4.04 (2H, m), 4.20-4.32 (2H, m), 5.01 (1H, s), 5.56 (1H, s), 6.08  
 (1H, dt), 6.33 (1H, bs), 6.34 (1H, d), 6.55 (1H, s), 7.11-7.31 (9H, m)

5) 4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2-ジメトキシメチル-6-メチル-3-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-5-カルボン酸 5-(2-シアノエチル) エステル 134 mg (1.16 mmol) をメタノール 2.5 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.25 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えた後減圧下で溶媒を留去した。残渣を水で洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 68 mg (0.141 mmol) 収率 56%

MS (ESI, m/z) 481 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.28 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.32 (3H, s), 3.76-3.94 (2H, m), 4.90 (1H, s), 5.57 (1H, s), 6.17 (1H, dt), 6.32 (1H, d), 7.09-7.33 (9H, m), 8.02 (1H, bs)

実施例 8 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(メチル(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) N-メチル-3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミドの合成

メチル-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アミン0.736g (5.0mmol)、ケテンダイマー0.386ml (5.0mmol)とトリエチルアミン0.07ml (0.50mmol)をトルエン5ml中、70℃で1晩加熱撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去後残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し表題化合物を得た。

収量 306mg (1.32mmol) 収率 26%

MS (ESI, m/z) 232 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.57 (2H, s), 4.03 (1H, d), 4.16 (1H, d), 6.21 (1H, dt), 6.50 (1H, d), 7.20-7.40 (5H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(メチル-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

N-メチル-3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド306mg (1.32mmol)、3-クロロベンズアルデヒド0.150ml (1.32mmol)とピペリジン0.013ml (0.132mmol)をベンゼン1.32ml中、水を除きつつ1晩加熱還流させた。水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣と3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル204mg (1.32mmol)を2-プロパノール6.6ml中、85℃で1晩加熱撹拌した。さらに常圧下で2-プロパノールを留去しつつ、120℃で3時間加熱撹拌した。残渣を高速液体クロマトグラフィーで精製し表題化合物を得た。

収量 224mg (0.456mmol) 収率 35%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.75(3H, s), 2.30-2.90 (8H, m), 3.88-4.30 (4H, m), 4.85 (1H, s), 5.97-6.47 (3H, m), 7.03-7.40 (9H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(メチル-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(メチル-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 224 mg (0.456 mmol) をメタノール 4.6 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.456 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル 5:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 109.4 mg (0.250 mmol) 収率 55%

MS (ESI, m/z) 435 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 1.72 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.50 (3H, s), 3.82-3.97 (2H, m), 4.64 (1H, s), 5.98-6.46 (2H, m), 7.00-7.40 (9H, m), 8.29 (1H, bs)

実施例 9 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-1,4,5,7-テトラヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アミド

1) 2-アセトキシメチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチルエステルの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 652 mg (3.00 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.510 ml (3.00 mmol) とピペリジン 0.045 ml (0.30 mmol) をベンゼン 37.5 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。反応液を水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣と 4-アセトキシ-3-オキソ酪酸エチル 564 mg (3.0 mmol) および酢酸アンモニウム 278 mg (3.6 mmol) を 2-プロパノール 15 ml 中、80℃ で 4 晩加熱攪拌した。さらに常圧下で 2-プロパノールを留去しつつ、120℃ で 4 時間加熱攪拌した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 2) で精製し表題化合物を得た。

収量 272 mg (0.535 mmol) 収率 18%

MS (ESI, m/z) 509 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.90-4.15 (4H, m), 4.83 (1H, s), 5.28 (1H, d), 5.32 (1H, d), 5.59 (1H, bt), 6.04 (1H, dt), 6.25 (1H, d), 6.60 (1H, bs), 7.10-7.40 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2-メチル-5-オキソ-1,4,5,7-テトラヒドロフロ[3,4-b]ピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アミドの合成

2-アセトキシメチル-4-(3-クロロフェニル)-6-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 エチルエステル 272 mg (0.535 mmol) をメタノール 5.4 ml に溶解し 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.535 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。硫酸水素カリウム水溶液を加えた後減圧下でメタノールを留去、酢酸エチルで抽出し有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をメタノールで洗浄、減圧乾燥し表題化合物を得た。

収量 35.8 mg (0.0851 mmol) 収率 16%

MS (ESI, m/z) 419 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO): 2.05 (3H, s), 3.79 (2H, bt), 4.76 (1H, d), 4.86 (1H, d), 4.89 (1H, s), 6.01 (1H, dt), 6.13 (1H, d), 7.15-7.35 (9H, m), 8.02 (1H, bt), 9.32 (1H, bs)

実施例 10 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 541 mg (2.49 mmol)、3-シアノベンズアルデヒド 328 mg (2.50 mmol) とピペリジン 0.2 ml (2.02 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。酢酸エチルを加え 2 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し 2-アセチル-3-(3-シアノフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドを得た。これと 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 387 mg (2.51 mmol) を 2-プロパノール 20 ml 中、80℃で 4 日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール 100:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 290 mg (0.62 mmol) 収率 24.9%

MS (ESI, m/z) 467 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 3.94-4

.04 (2H, m), 4.22-4.30 (2H, m), 4.87 (1H, s), 5.49 (1H, t), 5.76 (1H, s), 6.07 (1H, dt), 6.34 (1H, d), 7.20-7.61 (9H, m)

2) 4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 284 mg (0.61 mmol) から実施例4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 71 mg (0.17 mmol) 収率 28.2%

MS (ESI, m/z) 412 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.83 (2H, t), 4.91 (1H, s), 6.12 (1H, dt), 6.22 (1H, d), 7.18-7.62 (9H, m), 7.84 (1H, t), 8.37 (1H, s)

実施例11 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステルの合成

3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 3.53 g (22.9 mmol)、アセト酢酸 ベンジルエステル 4.40 g (22.9 mmol) と 3-クロロベンズアルデヒド 2.60 ml (23.0 mmol) を 2-プロパノール 100 ml 中、80℃で3日間加熱攪拌した。減圧下で2-プロパノールを留去し4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 3-(シアノエチル)エステル 5-ベンジルエステルを得た。これに酢酸エチル 100 ml、10%パラジウム炭素を加え、常圧水素雰囲気下

室温で7日間攪拌した。反応液を濾過、濾液を減圧下留去した。残渣をクロロホルムで洗浄し表題化合物を得た。

収量 4.82 g (13.4 mmol) 収率 58.4%

MS (ESI, m/z) 359 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.27 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.79-2.86 (2H, m), 4.15 (2H, t), 4.87 (1H, s), 7.10-7.28 (5H, m), 8.90 (1H, s)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 357 mg (0.99 mmol) と 3-フェニルプロピルアミン 0.19 ml (1.34 mmol) より実施例6と同様にして表題化合物を得た。

収量 340 mg (0.71 mmol) 収率 71.9%

MS (ESI, m/z) 478 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 1.65-1.76 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.47 (2H, t), 2.64 (2H, t), 3.13-3.30 (2H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.74 (1H, s), 5.33 (1H, t), 5.63 (1H, s), 7.07 (2H, d), 7.16-7.29 (7H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 330 mg (0.69 mmol) から実施例4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 88 mg (0.21 mmol) 収率 30.0%



MS (ESI,  $m/z$ ) 423 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.57-1.68 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.44 (2H, t), 2.98-3.12 (2H, m), 4.82 (1H, s), 7.07-7.30 (9H, m), 7.56 (1H, t), 8.26 (1H, s)

実施例 12 4-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミド

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) プチラミド 540 mg (2.49 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.28 ml (2.47 mmol) とピペリジン 0.05 ml (0.51 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。酢酸エチルを加え 2 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドを得た。これと 3-アミノクロドニトリル 212 mg (2.58 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 ~~9.3~~ mg (0.23 mmol) 収率 9.3%

MS (ESI,  $m/z$ ) 404 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.08 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.88-3.97 (2H, m), 4.47 (1H, s), 5.30 (1H, t), 5.71 (1H, s), 5.97 (1H, dt), 6.22 (1H, d), 7.17-7.33 (9H, m)

実施例 13 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-アセチル-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)-N-(3-フェ

ニル-2-プロベン-1-イル) アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロベン-1-イル) ブチラミド 652 mg (3.00 mmol)、3-トリフルオロメチルベンズアルデヒド 522 mg (3.00 mmol) より実施例4の1)と同様にして表題化合物を得た。

収量 453 mg (1.21 mmol) 収率 40.4%

MS (ESI, m/z) 374 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.44 (3H, s), 4.10 (2H, t), 6.08 (1H, dt), 6.18 (1H, br t), 6.46 (1H, d), 7.20-7.30 (5H, m), 7.42 (1H, t), 7.51 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d), 7.72-7.76 (2H, m)

2) 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロベン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロベン-1-イル)アクリルアミド 453 mg (1.21 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 187 mg (1.21 mmol) より実施例1の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 197 mg (0.387 mmol) 収率 32.0%

MS (ESI, m/z) 508 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.86 (1H, br t), 3.95 (2H, t), 4.22 (2H, t), 4.89 (1H, s), 5.59 (1H, br s), 6.01 (1H, dt), 6.24-6.31 (1H, m), 7.17-7.57 (9H, m)

3) 4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロベン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-

フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル} -1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 197 mg (0.387 mmol) より実施例4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 160 mg (0.351 mmol) 収率 90.6%

MS (ESI, m/z) 457 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.08 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.82 (2H, dd), 4.96 (1H, s), 6.09-6.26 (2H, m), 7.20-7.32 (5H, m), 7.48 (4H, d), 7.84 (1H, t), 8.35 (1H, s)

実施例14 4-(3-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 2-アセチル-3-(3-ブロモフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 652 mg (3.00 mmol)、3-ブロモベンズアルデヒド 555 mg (3.00 mmol) より実施例4の1)と同様にして表題化合物を得た。

収量 552 mg (1.44 mmol) 収率 48.0%

MS (ESI, m/z) 384 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.43 (3H, s), 4.12 (2H, dt), 6.07-6.18 (2H, m), 6.48 (1H, d), 7.15-7.31 (6H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.66 (1H, s)

2) 4-(3-ブロモフェニル)-2, 6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(3-ブロモフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 500 mg (1.30 mmol) と 3-アミノ

クロトン酸 2-シアノエチル 201 mg (1.30 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 540 mg (1.04 mmol) 収率 80.0%

MS (ESI, m/z) 520 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.96 (2H, br s), 4.18-4.30 (2H, m), 4.78 (1H, s), 5.58 (1H, br t), 6.00-6.10 (1H, m), 6.15 (1H, br s), 6.28 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.20-7.45 (8H, m)

3) 4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-ブロモフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 540 mg (1.04 mmol) より実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 243 mg (0.520 mmol) 収率 50.0%

MS (ESI, m/z) 467 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.84 (2H, br s), 4.86 (1H, s), 6.10-6.28 (2H, m), 7.15-7.32 (9H, m), 7.81 (1H, br t), 8.30 (1H, s)

実施例 15 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-アセチル-3-(4-シアノフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 60

0 mg (2.76 mmol)、4-シアノベンズアルデヒド 362 mg (2.76 mmol) とピペリジン 23.5 mg (0.276 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 6 時間加熱還流させた。減圧下でベンゼンを留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 5：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 590 mg (1.79 mmol) 収率 64.7%

MS (ESI, m/z) 329 (M-H)<sup>-</sup>

2) 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(4-シアノフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 590 mg (1.76 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 271 mg (1.76 mmol) より実施例 1 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 ~~720~~ 720 mg (1.54 mmol) 収率 87.7%

MS (ESI, m/z) 467 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.61 (2H, t), 3.97 (2H, br d), 4.23 (2H, t), 4.91 (1H, s), 5.68 (1H, br s), 6.04 (1H, dt), 6.30 (1H, d), 6.52 (1H, br s), 7.20-7.35 (5H, m), 7.41 (2H, d), 7.52 (2H, d)

3) 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2

ープロベン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 720 mg (1.54 mmol) より実施例 4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 488 mg (1.18 mmol) 収率 76.6%

MS (ESI, m/z) 414 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.82 (2H, t), 4.93 (1H, s), 6.08-6.22 (2H, m), 7.19-7.37 (7H, m), 7.67 (2H, d), 7.81 (1H, t), 8.35 (1H, s)

実施例 16 2, 6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロベン-1-イルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 2, 6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロベン-1-イルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロベン-1-イル)ブチラミド 516 mg (2.37 mmol)、3-ピリジルアルデヒド 0.255 ml (2.70 mmol) とピペリジン 0.06 ml (0.61 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し 2-アセチル-3-(ピリジン-3-イル)-N-(3-フェニル-2-プロベン-1-イル)アクリルアミドを得た。これに 2-プロパノール 20 ml、3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 365 mg (2.37 mmol) を加え 80°C で 1 晩加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール 50:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 793 mg (1.79 mmol) 収率 75.5%

MS (ESI, m/z) 443 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.27 (3H, s), 2.35 (3H, s), 3.84-4.08 (2H, m), 4.27 (2H, t), 4.84 (1H, s), 5.55 (1H, m), 5.77 (1H, m), 6.07 (1H, dt), 6.33 (1H, d), 7.18-7.72 (7H, m), 8.30-8.72 (2H, m)

2) 2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

2,6-ジメチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-4-(ピリジン-3-イル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 790 mg (1.79 mmol) から実施例4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 170 mg (0.44 mmol) 収率 24.5%

MS (ESI, m/z) 388 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.07 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.78-3.86 (2H, m), 4.0 (1H, s), 6.13 (1H, dt), 6.22 (1H, d), 7.18-7.36 (6H, m), 7.52 (1H, d), 7.83 (1H, t), 8.29-8.37 (2H, m), 8.40 (1H, s)

実施例17 2,6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 2-アセチル-3-(4-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 500 mg (2.30 mmol)、4-ニトロベンズアルデヒド 348 mg (2.30 mmol) より実施例1の2)同様にして表題化合物を得た。

収量 424 mg (1.21 mmol) 収率 52.6%

MS (ESI, m/z) 351 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.46 (3H, s), 4.10 (2H, t), 6.06 (1H, t), 6.29 (1H, br t), 6.48 (1H, d), 7.22-7.32 (5H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (2H, d), 8.12 (2H, d)

2) 2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(4-ニトロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 424 mg (1.21 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチル 187 mg (1.21 mmol) を 2-プロパノール 10 ml 中、70°C で 2 日間加熱撹拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 396 mg (0.814 mmol) 収率 67.3%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.62 (2H, t), 3.98 (2H, dd), 4.23 (2H, t), 4.97 (1H, s), 5.67 (1H, t), 6.05 (1H, dt), 6.32 (1H, d), 7.21-7.32 (5H, m), 7.47 (2H, d), 8.09 (2H, d)

3) 2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

2, 6-ジメチル-4-(4-ニトロフェニル)-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 396 mg (0.814 mmol) をメタノ



ール 10 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.895 ml を加え、室温で一晩攪拌した。1 規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加えて析出物を濾過した。水ついでヘキサン：酢酸エチル 3：1 で洗浄後、減圧下乾燥して表題化合物を得た。

収量 289 mg (0.667 mmol) 収率 81.9%

MS (ESI, m/z) 434 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.06 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.82 (2H, br s), 5.00 (1H, s), 6.08-6.22 (2H, m), 7.18-7.29 (5H, m), 7.43 (2H, d), 7.83 (1H, t), 8.10 (2H, d), 8.38 (1H, s)

実施例 18 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-〔{3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル}カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-〔{3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル}カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-~~カルボン酸~~ モノ(2-シアノエチル)エステル 150 mg (0.416 mmol) と 3-(2-メトキシフェニル)-アリルアミン 81.4 mg (0.499 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 120 mg (0.624 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 63.7 mg (0.416 mmol) を加え室温にて 2 時間攪拌した。減圧下でジクロロメタンを留去後、酢酸エチルを加え 1 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール 100：1) で精製し表題化合物

を得た。

収量 140 mg (0.279 mmol) 収率 67.0%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.19 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.58-2.65 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.90-4.01 (2H, m), 4.15-4.68 (2H, m), 4.78 (1H, s), 5.61 (1H, t), 6.06 (1H, dt), 6.36 (1H, s), 6.71 (1H, d), 6.83-6.92 (2H, m), 7.11-7.35 (6H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-〔{3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル}カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-〔{3-(2-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イル}カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 140 mg (0.279 mmol) より実施例4の3)に従って表題化合物を得た。

収量 70.0 mg (0.155 mmol) 収率 55.4%

MS (ESI, m/z) 453 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.05 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.84 (2H, d), 4.84 (1H, s), 6.11 (1H, dt), 6.63 (1H, d), 6.88-7.00 (2H, m), 7.10-7.24 (5H, m), 7.36 (1H, d), 7.81 (1H, t), 8.30 (1H, s)

実施例19 4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-カルボン酸 3-{3-(モルホリン-4-イル)-プロピル}アミド 5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アミドの合成

4-(4-シアノフェニル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 100 mg (0.242 mmol) と N-(3-アミノプロピル)モルホ

リン 42.0 mg (0.290 mmol) をジクロロメタン 10 ml に溶解し、氷冷下 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 69.6 mg (0.363 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 37.1 mg (0.242 mmol) を加え室温にて 3 時間攪拌した。減圧下でジクロロメタンを留去後、酢酸エチルを加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣を再結晶（再結晶溶媒：アセトン-石油エーテル）にて精製し表題化合物を得た。

収量 72.0 mg (0.133 mmol) 収率 55.1%

MS (ESI, m/z) 540 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.43 (2H, dt), 2.01 (3H, s), 2.07 (5H, t), 2.22 (4H, t), 3.03 (2H, br s), 3.52 (4H, t), 3.81 (2H, t), 4.97 (1H, s), 6.02-6.18 (2H, m), 7.20-7.36 (7H, m), 7.62 (1H, t), 7.68 (2H, d), 7.83 (1H, s)

実施例 20 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(イミダゾール-1-イル)プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステル 100 mg (0.236 mmol) と 1-(3-アミノプロピル) イミダゾール 35.5 mg (0.284 mmol) より実施例 19 と同様にして表題化合物を得た。

収量 85.0 mg (0.160 mmol) 収率 67.9%

MS (ESI, m/z) 531 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.74 (2H, t), 2.00 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.99 (2H, q), 3.76 (2H, dt), 4.63 (2H, ddd), 4.90 (1H, s), 6.25 (1H, dt), 6.43 (1H, d), 6.85 (1H, s), 7.07-7.35 (10H, m), 7.51 (1H, s), 7.67 (1H, t), 8.44 (

1H, s)

実施例 2 1 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(フェニルカルバモイルメチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) フェニルカルバモイルメチルカルバミン酸 t-ブチルエステルの合成

ジクロロメタン 20 ml 中 t-ブトキシカルボニルグリシン 1.15 g (6.56 mmol) に氷浴下 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.27 g (1.19 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 681 mg (5.04 mmol)、トリエチルアミン 0.95 ml (6.82 mmol) を加え室温で 1 晩攪拌した。酢酸エチルを加え 0.1 規定塩酸について飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 1.30 g (5.19 mmol) 収率 79.1%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.48 (9H, s), 3.93 (2H, d), 5.28 (1H, brd), 7.12 (1H, t), 7.32 (2H, t), 7.51 (2H, d), 8.17 (1H, brd)

2) 2-アミノ-N-フェニルアセトアミドの合成

フェニルカルバモイルメチルカルバミン酸 t-ブチルエステル 687 mg (2.74 mmol) にジクロロメタン 40 ml、トリフルオロ酢酸 20 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。ジクロロメタンとトリフルオロ酢酸を減圧下で留去、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。酢酸エチルについてジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し表題化合物を得た。

収量 247 mg (1.64 mmol) 収率 59.9%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 3.48 (2H, m), 7.04-7.15 (1H, t), 7.20-7.37 (2H, m), 7.60 (2H, d), 9.34 (1H, brd)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(フェニルカルバモ

イルメチルカルバモイル) - 1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 179 mg (0.49 mmol)、2-アミノ-N-フェニルアセトアミド 245 mg (1.63 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 129 mg (0.67 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 11 mg (0.09 mmol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で 1 晩攪拌した。酢酸エチルを加え、1 規定塩酸ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール 100:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 221 mg (0.45 mmol) 収率 90.7%

MS (ESI, m/z) 493 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.31 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.99 (2H, t), 4.23-4.35 (2H, m), 4.83 (1H, s), 5.74 (1H, s), 6.30 (1H, brd), 7.06-7.33 (7H, m), 7.42 (2H, d), 8.32 (1H, s)

4) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(フェニルカルバモイルメチルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(フェニルカルバモイルメチルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 216 mg (0.44 mmol) から実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 37 mg (0.08 mmol) 収率 19.2%

MS (ESI, m/z) 438 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.15 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.74-3.94 (2H, m), 4.

83 (1H, s), 7.03 (1H, t), 7.12-7.33 (6H, m), 7.55 (2H, d), 7.74 (1H, t), 8.40 (1H, s), 9.87 (1H, s)

実施例 22 5-アセチル-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アミド

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) ブチラミド 569 mg (2.62 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 0.3 ml (2.65 mmol) とピペリジン 0.03 ml (0.34 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 30 ml 中、水を除きつつ 1 晩加熱還流させた。酢酸エチルを加え 2 規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮し 2-アセチル-3-(3-クロロフェニル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル) アクリルアミドを得た。これに 2-プロパノール 20 ml、4-アミノ-3-ペンテン-2-オン 260 mg (2.62 mmol) を加え 80°C で 3 日間加熱攪拌した。減圧下で 2-プロパノールを留去後残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し表題化合物を得た。

収量 98 mg (0.08 mmol) 収率 8.8%

MS (ESI, m/z) 419 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 2.05 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.88 (2H, t), 4.95 (1H, s), 6.18 (1H, dt), 6.32 (1H, d), 7.09-7.35 (9H, m), 7.94 (1H, t), 8.48 (1H, s)

実施例 23 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(モルホリン-4-イル) プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 (3-フェニル-2-プロペン-1-イル) エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン

ー3、5ージカルボン酸 モノ (3ーフェニルー2ープロベンー1ーイル) エステル 100 mg (0.236 mmol) と Nー (3ーアミノプロピル) モルホリン 41.0 mg (0.284 mmol) より実施例18の1) に従って表題化合物を得た。

収量 120 mg (0.218 mmol) 収率 92.4%

MS (ESI, m/z) 550 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (2H, t), 2.16 (3H, s), 2.20-2.31 (6H, m), 2.32 (3H, s), 3.12-3.25 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.59 (4H, dd), 4.70 (2H, dd), 4.86 (1H, s), 6.14-6.23 (2H, m), 6.30 (1H, t), 6.48 (1H, d), 7.11-7.34 (9H, m)

実施例24 4ー (3ークロロフェニル) ー2, 6ージメチルー5ー (3ーフェニルー2ープロベンー1ーイルカルバモイル) ー1, 4ージヒドロピリジンー3ーカルボン酸 (R) ー1ーフェニルエチルエステル

4ー (3ークロロフェニル) ー2, 6ージメチルー5ー (3ーフェニルー2ープロベンー1ーイルカルバモイル) ー1, 4ージヒドロピリジンー3ーカルボン酸 81 mg (0.192 mmol)、(R) ー (+) ー1ーフェニルエタノール 0.08 ml (0.67 mmol)、1ー (3ージメチルアミノプロピル) ー3ーエチルカルボジイミド塩酸塩 70 mg (0.37 mmol) と 4ージメチルアミノピリジン 6 mg (0.05 mmol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で3日間攪拌した。酢酸エチルを加え、1規定塩酸で洗浄、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル 1 : 1) で精製し表題化合物を得た。

収量 85 mg (0.16 mmol) 収率 84.3%

MS (ESI, m/z) 527 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.47 (3H, dd), 2.24 (3H, d), 2.31 (3H, d), 3.87-4.06

(2H, m), 4.84 (1H, d), 5.42 (1H, t), 5.49 (1H, s), 5.78-5.91 (1H, m), 6.06 (1H, dt), 6.28 (1H, d), 7.04-7.34 (14H, m)

実施例 25 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-[(3-ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イル]カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

3-ピリジン-4-イル-アリルアミン 221 mg (0.610 mmol) と 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 200 mg (0.554 mmol) を DMF 10 ml に溶解し、氷冷下 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 159 mg (0.831 mmol)、トリエチルアミン 123 mg (1.22 mmol) を加え室温にて 2 日間撹拌した。減圧下で DMF を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 100:1~10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 161 mg (0.338 mmol) 収率 60.9%

MS (ESI, m/z) 477 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.26 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.64 (2H, t), 4.01 (2H, t), 4.26 (2H, t), 4.83 (1H, s), 5.86 (1H, t), 6.14 (1H, d), 6.31 (1H, dt), 6.71 (1H, s), 7.10-7.31 (6H, m), 8.48 (2H, d)

実施例 26 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-[(3-ピリジン-4-イル)-2-プロペン-1-イル]カルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

実施例 25 の化合物 161 mg (0.338 mmol) をメタノール 10 ml に溶解し 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.372 ml を加え、室温で 4 時間撹



拌した。1規定塩酸を加えた後減圧下でメタノールを留去、水を加えて析出物を濾過した。残渣を再結晶（再結晶溶媒：メタノール-イソプロピルエーテル）にて精製し表題化合物を得た。

収量 52.0 mg (0.123 mmol) 収率 36.3%

MS (ESI, m/z) 424 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (3H, s), 2.58 (3H, s), 4.02 (2H, t), 5.05 (1H, s), 6.00-6.18 (2H, m), 6.36 (1H, t), 6.58 (1H, s), 7.08-7.41 (6H, m), 8.50 (2H, d)

実施例 27 4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

1) 2-アセチル-3-(フラン-3-イル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミドの合成

3-オキソ-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)ブチラミド 500 mg (2.30 mmol)、3-フラアルデヒド 221 mg (2.30 mmol) より実施例 4 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 ~~477~~ 477 mg (1.62 mmol) 収率 70.2%

MS (ESI, m/z) 296 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.41 (3H, s), 4.19 (2H, t), 6.22 (1H, dt), 6.38 (1H, br s), 6.60 (1H, d), 6.66 (1H, s), 7.21-7.41 (7H, m), 7.82 (1H, s)

2) 4-(フラン-3-イル)-2,6-ジメチル-5-{(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)カルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

2-アセチル-3-(フラン-3-イル)-N-(3-フェニル-2-プロペン-1-イル)アクリルアミド 477 mg (1.62 mmol) と 3-アミノク

ロトン酸 2-シアノエチル 250 mg (1.62 mmol) より実施例1の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 368 mg (0.853 mmol) 収率 52.6%

MS (ESI, m/z) 432 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.30 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.72 (2H, t), 4.04 (2H, dt), 4.35 (2H, dt), 4.73 (1H, s), 5.72 (1H, br s), 5.79 (1H, br t), 6.15 (1H, dt), 6.33 (1H, t), 7.20-7.34 (8H, m)

実施例28 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(イミダゾール-1-イル)プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 150 mg (0.416 mmol) と 1-アミノプロピルイミダゾール 62.5 mg (0.499 mmol) より実施例25と同様にして表題化合物を得た。

収量 107 mg (0.229 mmol) 収率 55.1%

MS (ESI, m/z) 468 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.85 (2H, t), 2.17 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.63 (2H, t), 3.10-3.30 (2H, m), 3.77 (2H, dd), 4.23 (2H, t), 4.80 (1H, s), 6.12 (1H, t), 6.88 (1H, s), 7.00 (1H, s), 7.06 (1H, s), 7.08-7.37 (5H, m)

実施例29 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(モルホリン-4-イル)プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 150 mg (0.416 mmol) と N-(3-アミノプロピル)モルホリン 72.0 mg (0.

499 mmol) より実施例 25 と同様にして表題化合物を得た。

収量 110 mg (0.226 mmol) 収率 54.3%

MS (ESI, m/z) 487 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.57 (2H, dd), 2.14 (3H, s), 2.22-2.34 (9H, m), 2.60 (2H, t), 3.15-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.60 (4H, dd), 4.12-4.29 (2H, m), 4.82 (1H, s), 6.40-6.45 (2H, m), 7.13-7.29 (4H, m)

実施例 30 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピロリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 150 mg (0.416 mmol) と 1-(3-アミノプロピル)-2-ピロリジノン 71.0 mg (0.499 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 117 mg (0.241 mmol) 収率 58.0%

MS (ESI, m/z) 485 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.55 (2H, t), 1.98-2.08 (4H, m), 2.18 (3H, s), 2.32 (3H, s), ~~2.38~~ (2H, t), 2.61-2.66 (2H, m), 2.94-3.11 (3H, m), 3.25-3.40 (3H, m), 4.23 (2H, t), 4.91 (1H, s), 6.22 (1H, s), 6.61 (1H, t), 7.10-7.29 (4H, m)

実施例 31 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-{3-(ピロリジン-1-イル)プロピルカルバモイル}-1,4-ジヒドロピロリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピロリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 150 mg (0.416 mmol) と 1-(3-アミノプロピル)ピロリジン 64.0 mg (0.

499 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 147 mg (0.312 mmol) 収率 75.0%

MS (ESI, m/z) 471 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.52-1.65 (2H, m), 1.70 (4H, br t), 2.12 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.31-2.46 (6H, m), 2.59 (2H, t), 3.10-3.22 (1H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 4.15-4.29 (2H, m), 4.80 (1H, s), 6.84 (1H, t), 7.08-7.22 (4H, m)

実施例 32 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-[3-(4-メトキシフェニル)-2-プロペン-1-イルカルバモイル]-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 234 mg (0.648 mmol) と 3-(4-メトキシフェニル)-アリルアミン 127 mg (0.778 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 182 mg (0.360 mmol) 収率 55.5%

MS (ESI, m/z) 506 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.37 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.65 (2H, t), 3.75-3.81 (5H, m), 4.23-4.38 (2H, m), 5.26 (1H, s), 6.75-6.88 (3H, m), 7.17-7.42 (6H, m), 8.00 (1H, d)

実施例 33 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 200 mg (0.

554 mmol) と 1-アミノ-4-フェニルブタン 99.2 mg (0.665 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 266 mg (0.541 mmol) 収率 97.6%

MS (ESI, m/z) 492 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.44 (4H, br), 2.14 (3H, s), 2.53 (3H, s), 2.50-2.60 (4H, m), 3.10-3.28 (2H, m), 4.19-4.24 (2H, m), 4.74 (1H, s), 5.46 (1H, br), 6.64 (1H, s), 7.10-7.23 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(4-フェニルブチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 266 mg (0.541 mmol) より実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 146 mg (0.333 mmol) 収率 61.5%

MS (ESI, m/z) 439 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.32-1.45 (4H, m), 1.98 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.51 (2H, br), 3.05 (2H, t), 4.79 (1H, s), 7.05-7.28 (9H, m), 7.51 (1H, t), 8.23 (1H, s)

実施例 34 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(3,3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン

3, 5-ジカルボン酸 モノ (2-シアノエチルエステル) 219 mg (0.61 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 138 mg (0.72 mmol)、3, 3-ジフェニルプロピルアミン 201 mg (0.95 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 20 mg (0.16 mmol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で 1 晩攪拌した。2 規定塩酸を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 1:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 280 mg (0.51 mmol) 収率 83.3%

MS (ESI, m/z) 554 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05-2.23 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.64 (2H, t), 3.06-3.22 (2H, m), 3.72 (1H, t), 4.20-4.35 (2H, m), 4.73 (1H, s), 5.31 (1H, t), 5.58 (1H, s), 7.09-7.30 (14H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(3, 3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成  
4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(3, 3-ジフェニルプロピルカルバモイル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 275 mg (0.50 mmol) から実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 158 mg (0.32 mmol) 収率 63.1%

MS (ESI, m/z) 499 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.01 (3H, s), 2.03-2.17 (2H, s), 2.23 (3H, s), 2.82-3.03 (2H, m), 3.84 (1H, t), 4.82 (1H, s), 7.08-7.31 (14H, m), 7.56 (1H, t), 8.26 (1H, s)

実施例 35 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-フェニ

ルビペラジン-1-カルボニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸  
1) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-フェニルビペ  
ラジン-1-カルボニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-  
シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-1, 4-ジヒドロピリジン  
-3, 5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 216 mg (0.  
60 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイ  
ミド塩酸塩 147 mg (0.76 mmol)、1-フェニルビペラジン 0.14  
ml (0.92 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 25 mg (0.20 m  
mol) をジクロロメタン 10 ml 中室温で4日間攪拌した。飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、  
減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノ  
ール 100:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 304 mg (0.60 mmol) 収率 100%

MS (ESI, m/z) 505 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.80 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.36-2.50 (2H, m), 2.60-3.  
45 8H, m), 4.06-4.25 (2H, m), 4.90 (1H, s), 5.38 (1H, s), 6.76-6.96 (3H,  
m), 7.10-7.29 (6H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-フェニルビペ  
ラジン-1-カルボニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸  
の合成

4-(3-クロロフェニル)-2, 6-ジメチル-5-(4-フェニルビペラ  
ジン-1-カルボニル)-1, 4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シ  
アノエチルエステル 298 mg (0.59 mmol) から実施例4の3)と同様  
にして表題化合物を得た。

収量 167 mg (0.37 mmol) 収率 62.6%

MS (ESI, m/z) 450 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.71 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.55-3.45 (8H, m), 4.67 (1H, s), 6.76-6.88 (3H, m), 7.00-7.08 (2H, m), 7.13-7.31 (4H, m), 8.29 (1H, s)

実施例 36 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 3-オキソ吉草酸ベンジルエステルの合成

3-オキソ吉草酸メチルエステル 2.50 g (19.2 mmol)、ベンジルアルコール 6.23 g (57.6 mmol) と 4-ジメチルアミノピリジン 234 mg (1.92 mmol) をトルエン 30 ml 中、1 晩加熱環流させた。得られた反応溶液に酢酸エチルを加え 1 規定塩酸で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル 10:1) で精製し表題化合物を得た。

収量 1.59 g (7.71 mmol) 収率 40.2%

MS (ESI, m/z) 207 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (3H, t), 2.54 (2H, dd), 3.49 (2H, s), 5.18 (2H, s), 7.36 (5H, br)

2) 2-プロピオニル-3-(3-クロロフェニル)-アクリル酸 ベンジルエステルの合成 (E:Z=1:1 混合物)

3-オキソ吉草酸ベンジルエステル 1.59 g (7.71 mmol)、3-クロロベンズアルデヒド 1.08 g (7.71 mmol) とピペリジン 65.7 mg (0.771 mmol) を触媒量の p-トルエンスルホン酸の存在下でベンゼン 50 ml 中、水を除きつつ 6 時間加熱環流させた。減圧下でベンゼンを留去後、



酢酸エチルを加え1規定塩酸、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル 10：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 2.17 mg (6.68 mmol) 収率 86.7%

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.06-1.16 (3H, m), 2.55 (1H, dd), 2.71 (1H, dd), 5.28 (2H, d), 7.18 (1H, s), 7.30-7.53 (9H, m)

3) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-ベンジルエステルの合成

2-プロピオニル-3-(3-クロロフェニル)-アクリル酸 ベンジルエステル (E:Z=1:1混合物) 1.00 g (3.08 mmol) と 3-アミノクロトン酸 2-シアノエチルエステル 475 mg (3.08 mmol) を 2-プロパノール 10 ml 中、80℃で2日間加熱攪拌した。減圧下で2-プロパノールを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール 100：1）で精製し表題化合物を得た。

収量 631 mg (1.36 mmol) 収率 44.2%

MS (ESI, m/z) 465 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.39-2.58 (2H, m), 3.72-3.92 (2H, m), 4.85 (1H, s), 6.10-6.27 (2H, m), 7.11-7.36 (9H, m), 7.85 (1H, t), 8.27 (1H, s)

4) 4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 3-ベンジルエステル 631 mg (1.36 mmol) を酢酸エチル 20 ml に溶解し、

10%パラジウム炭素存在下、常圧水素雰囲気下室温にて2日間攪拌した。10%パラジウム炭素を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール 10:1)で精製し表題化合物を得た。

収量 371mg (0.990mmol) 収率 72.8%

MS (ESI, m/z) 373 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.19-1.31 (3H, m), 2.37 (3H, s), 2.63-2.95 (4H, m), 4.23-4.32 (2H, m), 4.97 (1H, s), 5.89 (1H, s), 7.10-7.27 (4H, m)

5) 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 251mg (0.670mmol) とシンナミルアミン 107mg (0.804mmol) より実施例18の1)と同様にして表題化合物を得た。

収量 320mg (0.653mmol) 収率 97.5%

MS (ESI, m/z) 490 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.22 (3H, t), 2.31 (3H, s), 3.97 (2H, br), 2.58-2.66 (2H, m), 4.78 (1H, s), 5.59 (1H, t), 6.01-6.10 (1H, m), 6.28 (1H, d), 7.16-7.29 (9H, m)

6) 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニル-2-プロペン-1-イルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 320mg (0.653mmol) より実

施例4の3)と同様にして表題化合物を得た。

収量 168mg (0.384mmol) 収率 58.9%

MS (ESI, m/z) 437 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.09 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.38-2.58 (2H, m), 3.72-3.92 (2H, m), 4.85 (1H, s), 6.10-6.27 (2H, m), 7.10-7.36 (9H, m), 7.85 (1H, t), 8.27 (1H, s)

実施例37 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェニルエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェニルエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 215mg (0.60mmol)、2-フェニルエチルアミン 0.12ml (0.96mmol) より実施例34の1)と同様にして表題化合物を得た。

収量 225mg (0.49mmol) 収率 80.8%

MS (ESI, m/z) 464 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.63 (2H, t), 2.65-2.80 (2H, m), 3.04-3.63 (2H, m), 4.19-4.35 (2H, m), 4.64 (1H, s), 5.30 (1H, t), 5.60 (1H, s), 7.01-7.31 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェニルエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェニルエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 220mg (0.60mmol) から実施例4の3)と同様にして表

題化合物を得た。

収量 158 mg (0.32 mmol) 収率 63.1%

MS (ESI, m/z) 409 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.96 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.60-2.73 (2H, s), 3.21-3.36 (2H, m), 4.78 (1H, s), 7.04-7.29 (9H, m), 7.54 (1H, t), 8.26 (1H, s).

実施例 38 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェノキシエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成  
1) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェノキシエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチル)エステル 200 mg (0.554 mmol) と 2-フェノキシエチルアミン 91.3 mg (0.665 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 151 mg (0.315 mmol) 収率 56.8%

MS (ESI, m/z) 480 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.57 (2H, t), 3.59 (2H, t), 3.92 (2H, t), 4.18-4.26 (2H, m), 4.74 (1H, s), 5.90 (1H, t), 6.26 (1H, s), 6.81 (2H, d), 6.96 (1H, t), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15-7.19 (1H, m), 7.23-7.30 (3H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェノキシエチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-5-(2-フェニルブチルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチ

ルエステル 151 mg (0.315 mmol) より実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 80.2 mg (0.188 mmol) 収率 59.6%

MS (ESI, m/z) 427 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.02 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.00 (2H, br), 3.92 (2H, t), 4.81 (1H, s), 6.88-6.96 (4H, m), 7.13 (5H, br), 7.28 (2H, t), 7.72 (1H, t), 8.30 (1H, s)

実施例 39 5-(1-ベンジルピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

1) 5-(1-ベンジルピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 モノ(2-シアノエチルエステル) 217 mg (0.60 mmol)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 0.18 ml (0.88 mmol) より実施例 35 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 177 mg (0.33 mmol) 収率 55.3%

MS (ESI, m/z) 533 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18-1.40 (2H, m), 1.67-1.88 (2H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.52-2.68 (2H, m), 2.62 (2H, t), 3.44 (2H, s), 3.70-3.84 (1H, m), 4.22-4.32 (2H, m), 4.70 (1H, s), 5.21 (1H, d), 5.57 (1H, s), 7.17-7.31 (9H, m)

2) 5-(1-ベンジルピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸

## の合成

5-(1-ベンジルピペリジン-4-イルカルバモイル)-4-(3-クロロフェニル)-2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 171 mg (0.32 mmol) から実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

収量 95 mg (0.20 mmol) 収率 61.8%

MS (ESI, m/z) 478 (M-H)<sup>-</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.21-1.65 (4H, m), 1.88-2.02 (2H, m), 1.95 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.62-2.80 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.49-3.65 (1H, m), 4.78 (1H, s), 7.03-7.40 (10H, m), 8.23 (1H, s)

実施例 40 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

1) 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステルの合成

4-(3-クロロフェニル)-2-エチル-6-メチル-1,4-ジヒドロピリジン-3,5-ジカルボン酸 5-(2-シアノエチル)エステル 250 mg (0.667 mmol) と 3-フェニルプロピルアミン 108 mg (0.800 mmol) より実施例 18 の 1) と同様にして表題化合物を得た。

収量 161 mg (0.327 mmol) 収率 49.1%

MS (ESI, m/z) 492 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.18 (3H, t), 1.64-1.74 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.46 (2H, t), 2.51-2.63 (4H, m), 3.10-3.24 (2H, m), 4.18-4.28 (2H, m), 4.73 (1H, s), 5.43 (1H, t), 6.51 (1H, s), 7.03-7.32 (9H, m)

2) 4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸の合成

4-(3-クロロフェニル)-6-エチル-2-メチル-5-(3-フェニルプロピルカルバモイル)-1,4-ジヒドロピリジン-3-カルボン酸 2-シアノエチルエステル 161 mg (0.327 mmol) より実施例 4 の 3) と同様にして表題化合物を得た。

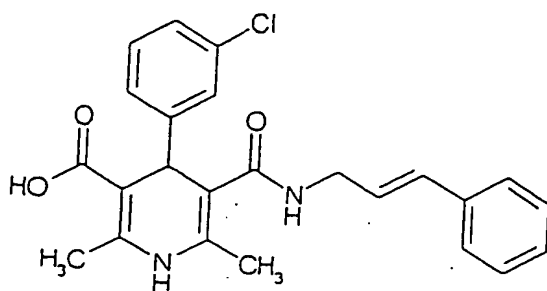
収量 78.0 mg (0.178 mmol) 収率 54.3%

MS (ESI, m/z) 439 (M+H)<sup>+</sup>

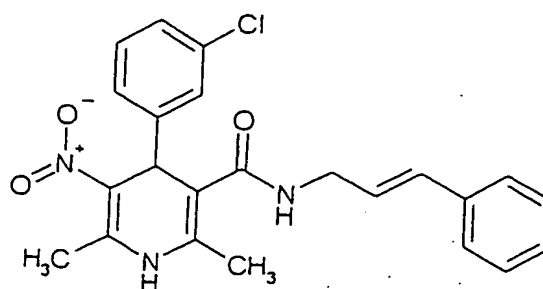
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.07 (3H, t), 1.62 (2H, quint), 2.24 (3H, s), 2.32-2.47 (4H, m), 2.94-3.14 (2H, m), 4.79 (1H, s), 7.11-7.28 (9H, m), 7.60 (1H, t), 8.21 (1H, s)

実施例 1 ~ 40 で得た化合物の構造式を下記の表に示す。表中の数字は実施例の番号である。

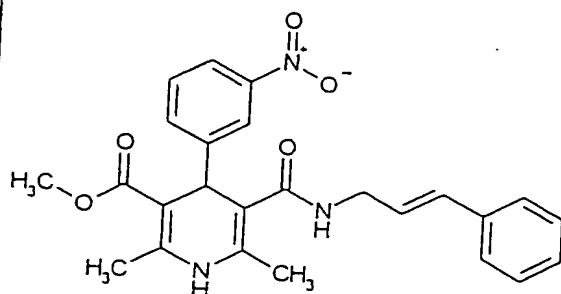
1



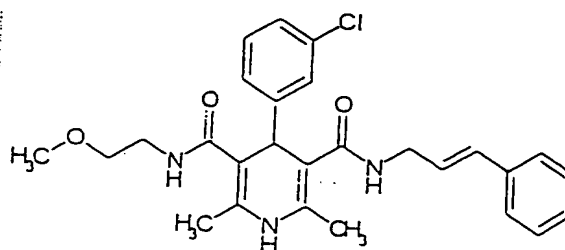
5



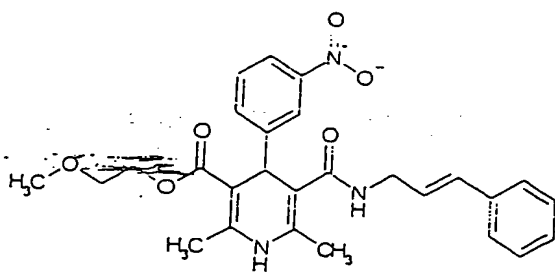
2



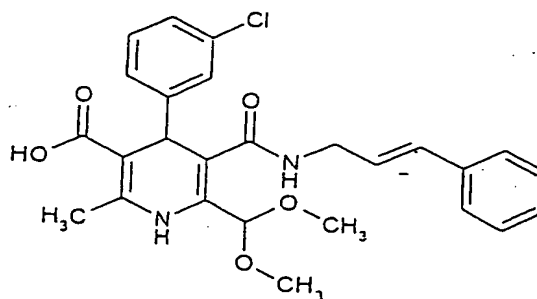
6



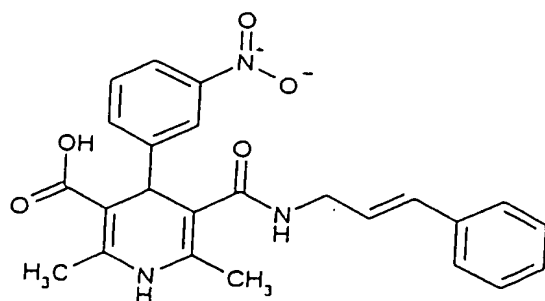
3



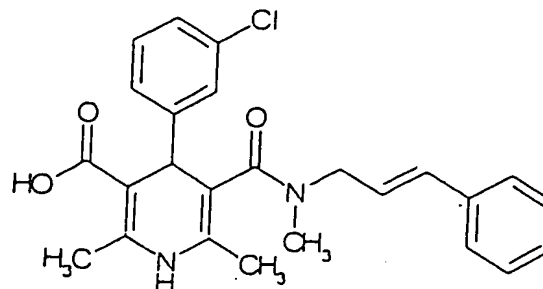
7



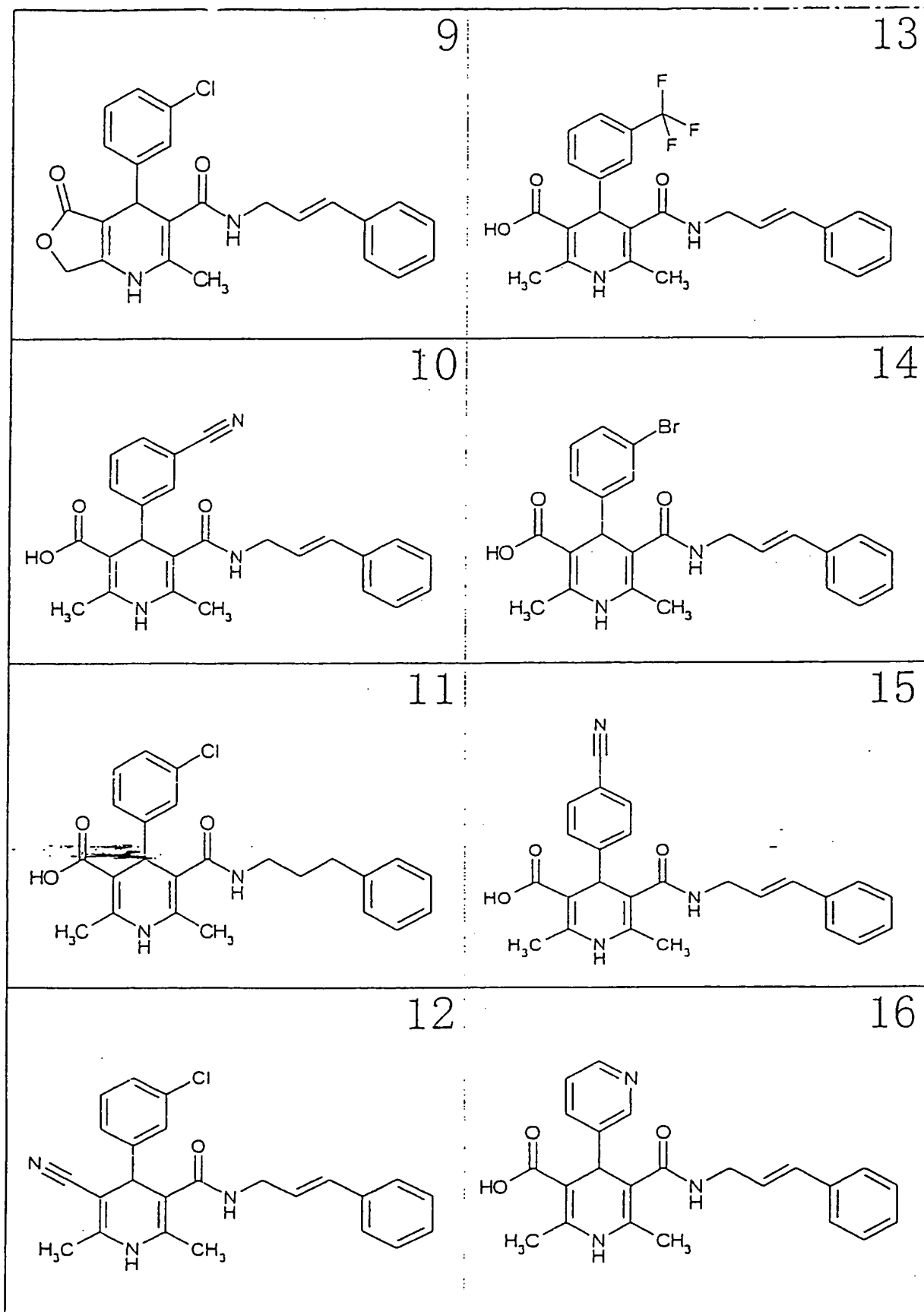
4



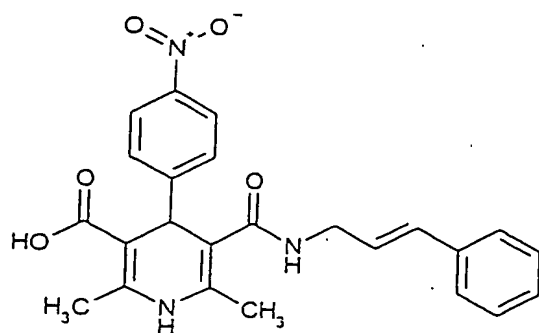
8



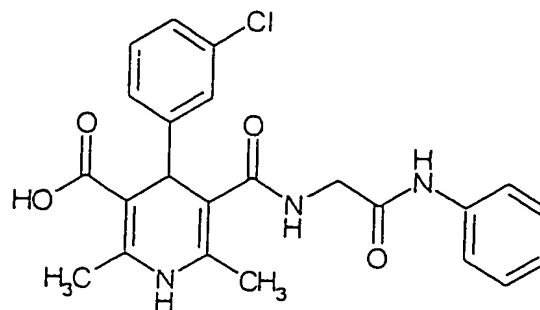




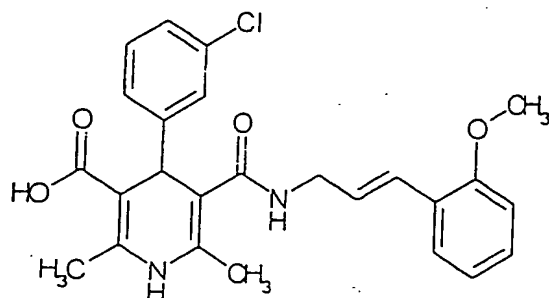
17



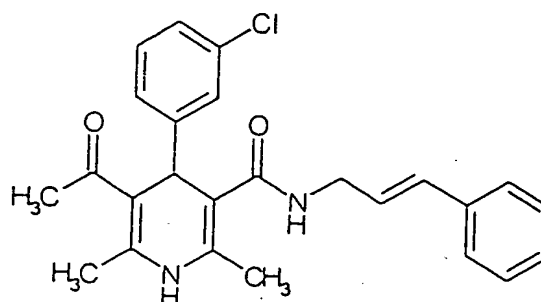
21



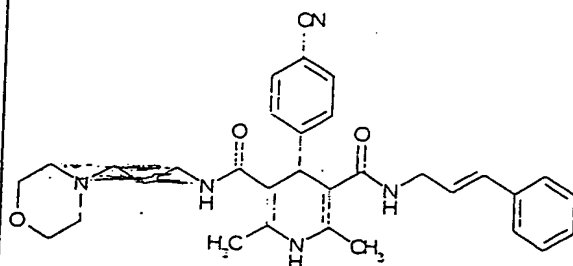
18



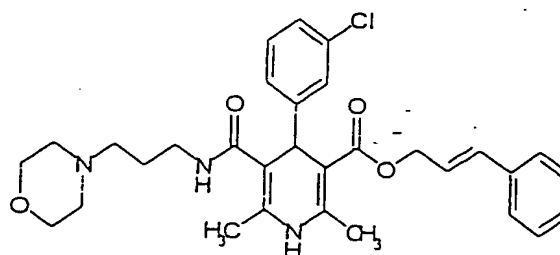
22



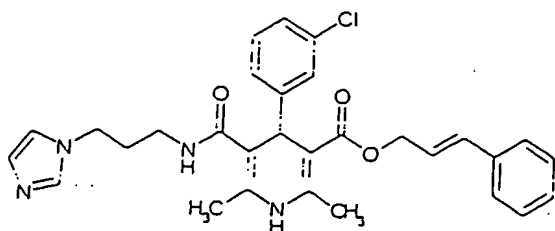
19



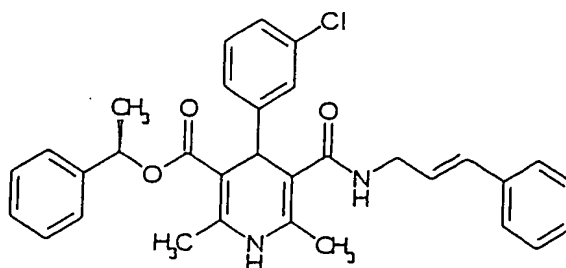
23



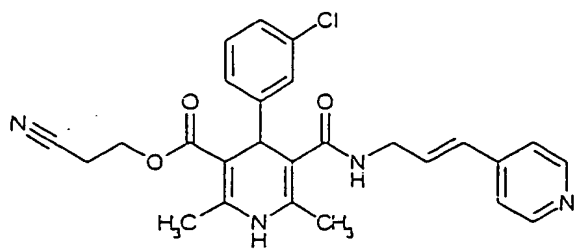
20



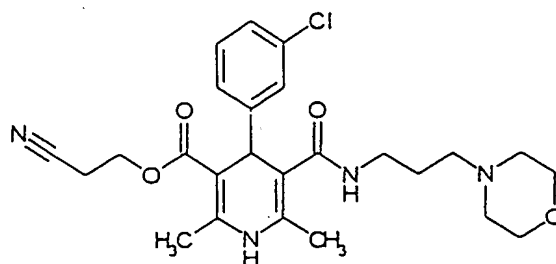
24



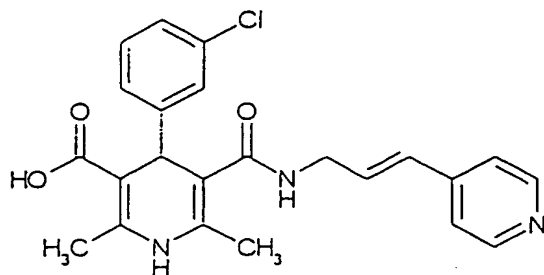
25



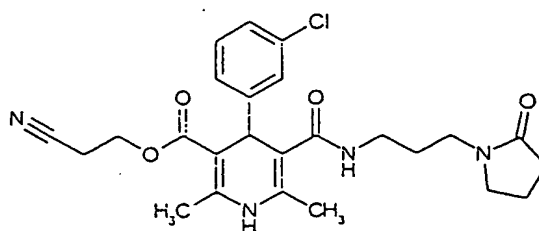
29



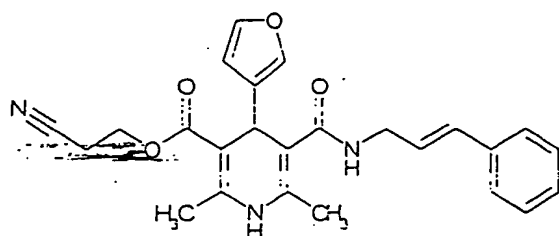
26



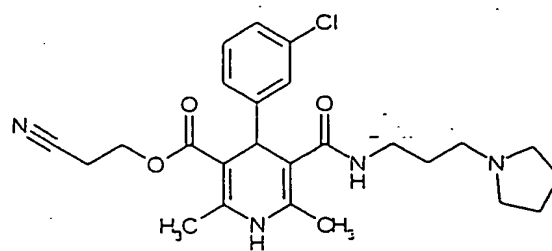
30



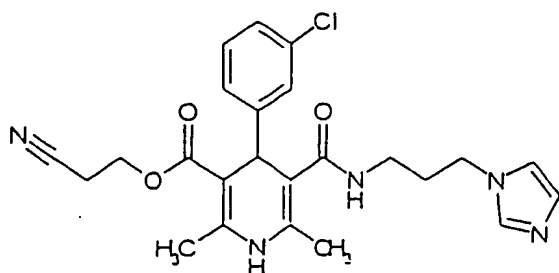
27



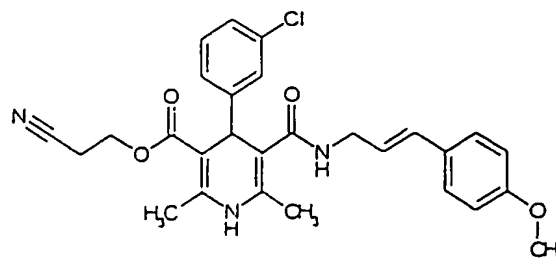
31



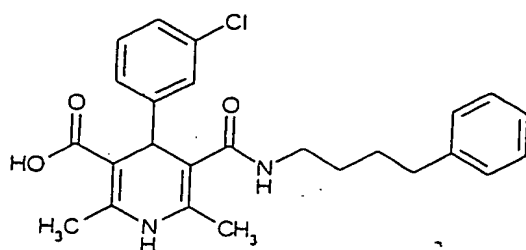
28



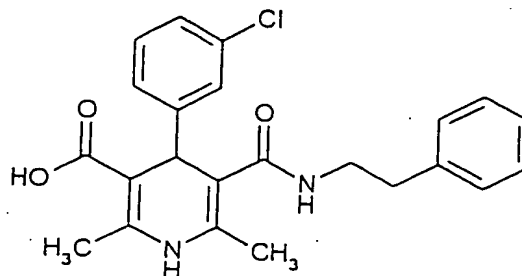
32



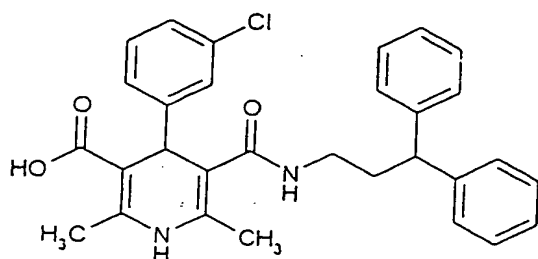
33



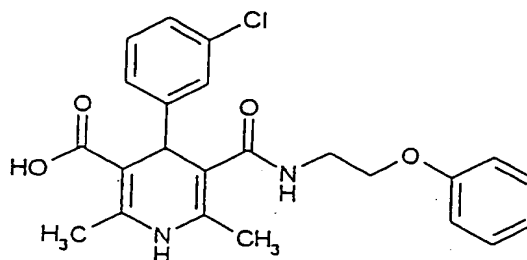
37



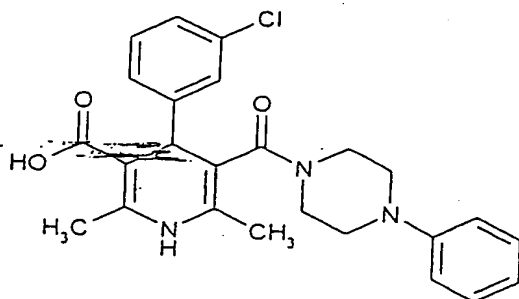
34



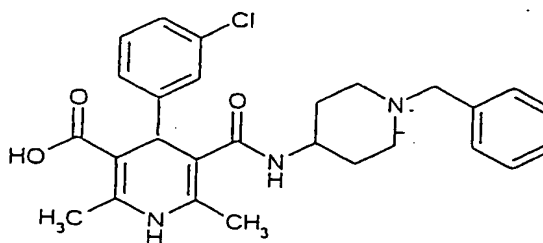
38



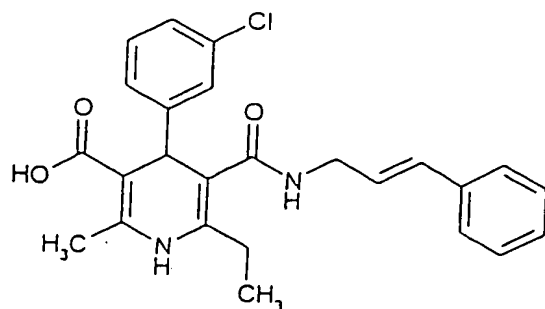
35



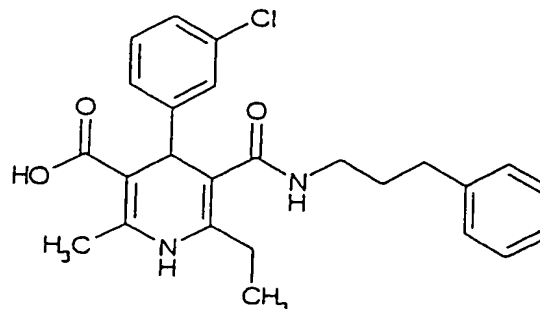
39



36



40



### (試験例) L型カルシウムチャンネル阻害活性

ラット摘出胸部大動脈標本のKCl 拘縮に対する弛緩反応を利用した下記に示す方法により、本発明のジヒドロピリジン誘導体のL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

#### 1) ラット摘出胸部大動脈標本の作成法

Wistar系ラットから摘出した胸部大動脈条片を用いた。血管をリング状になるように約3mm 幅で切断し、血管内皮細胞を機械的に除去した。標本をO<sub>2</sub> (95%)及びCO<sub>2</sub> (5%)の混合ガスを通気したTyrode液 (158.3 mM NaCl, 4.0 mM KCl, 0.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM Glucose) 中のストレーンゲージに懸垂し、2gの静止張力を負荷した。血管の張力はトランスデューサーを用い、張力用アンプ (EF-601G; 日本光電) により増幅してマルチペンレコーダー (理化電機工業) に記録した。実験は37°Cの条件下で実施した。

#### 2) KCl拘縮に対する弛緩反応の測定

張力が安定した後に、標本槽内の栄養液をHigh K<sup>+</sup> Tyrode液 (112.3 mM NaCl, 5.0 mM KCl, 1.05 mM MgCl<sub>2</sub>, 0.42 mM NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 10 mM NaHCO<sub>3</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5mM glucose) に置換して収縮反応を得た。30分後、標本槽内をnormal Tyrode 液に置換した。再び、標本槽内を High K<sup>+</sup> Tyrode液に置換して収縮反応を観察し、最大収縮反応を得た後に試験化合物を90分間隔で10<sup>-9</sup>、10<sup>-8</sup>、10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup>M になるように累積的に添加した。最大収縮反応に対する試験化合物の抑制率をL型カルシウムチャンネルに対する阻害活性の指標とした。

### (試験例) N型カルシウムチャンネル阻害活性 (パッチクランプ法)

ラット上頸交感神経節細胞のカルシウム電流をホールセルボルテージクランプ法により検出する下記に示す方法を用いることにより、本発明のジヒドロピリジン誘導体のN型カルシウムチャンネルに対する阻害活性を測定した。

#### 1) ラット上頸交感神経節細胞の調製法

Wistar系ラット (2-4 週齢) をベントバルビタール麻酔下に頸部を切開し上頸神経節を露出させた。取り出した一対の神経節はすぐに氷冷した $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode液で洗浄し、各々3-4 個に切断し15分間 $\text{Ca}^{2+}$ -free Tyrode液に放置した。15分後、パパイン (Washington Biochemicals (lot#35J557); 20 U/ml ) で20分、2型コラゲナーゼ (Washington Biochemicals (CLS2); 5900 U/ml ) とディスパーゼ (Calbiochem (lot#1312973); 16mg/ml ) の混合液で1 時間処理した。酵素処理後、ピベッティング操作により神経節細胞を機械的に単離した。なお、単離神経節細胞は6 時間以内に実験に使用した。

## 2) カルシウム電流測定

ホールセルボルテージクランプ法により膜電位固定下にカルシウム電流を測定した。ピベット電極は硝子管 (内径1.5mm ; ナリシゲ) を電極作成器 (PB-7, ナリシゲ) を用いて2 段引きにより作成した。イオン電流はパッチアンプ (CEZ-230 0, 日本光電) で増幅し、10kHz でノイズをカット (E-3201B, NF Electronic Instrument) した後にストレージオシロスコープ (DS-9121, Iwatsu) でモニターし、同時に DAT data recorder (RD-120TE, TEAC) に取り込んだ。その後、1kHzのフィルターを通し、3kHzでpCLAMP software (Axon Instrument) を用い、コンピューター (Compaq DeskPro) に記録した。実験はすべて室温 ( $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ) で行なった。カルシウムチャンネルを介する電流測定はチャージキャリアとしてカルシウムの代わりに10mMバリウムを用いた (溶液組成参照)。交感神経節細胞においてバリウムはカルシウムよりカルシウムチャンネルの透過性が良く、またカルシウム依存性のチャンネル不活性化作用も少なかった。

試験化合物は村瀬ら、ブレイン・リサーチ (Brain Res.) 525, 84 (1990) のY-tube法により急速投与した。化合物はDMSOに溶解させて、10mM母液を調製した。使用した最高の薬物濃度で、ビヒクル (0.1%) は、カルシウム電流に対して有意な効果を有しなかった。

### 3) 溶液組成

Normal Tyrode's 液 : NaCl; 143, KCl; 4, MgCl<sub>2</sub>; 0.5, CaCl<sub>2</sub>; 1.8, glucose; 5.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 0.33, HEPES; 5 (mM), pH は tris-OH で 7.4 に調整した。Ca-free Tyrode's 液 : Normal Tyrode's 液の組成から CaCl<sub>2</sub> を除いたものを使用した。

カルシウム電流の測定用外液 : 外液組成 (mM) TEACl; 144, CsCl; 4, BaCl<sub>2</sub>; 1.8, MgCl<sub>2</sub>; 0.53, glucose; 5.5, HEPES; 5 (pH 7.4)

バッチ電極内液 : CsCl; 140, MgCl<sub>2</sub>; 5, CaCl<sub>2</sub>; 0.28, HEPES; 10 (pH 7.2), EGTA; 5 (pH 7.2)。

### 4) 結果

電流は -60 mV の保持電位から 0 mV の試験電位まで 50 ms 間脱分極させることにより誘発した。この試験電位が電流電圧関係のピークであって、保持電位のドリフトによる誤差が減少するこの時点で阻害作用を評価した。上頸神経節細胞は Tsien らの報告通り、L 型成分は殆どなく (5% 以下)、85% 以上は N 型成分であった。一定のカルシウム電流を 5 連続パルスについて記録した後、試験化合物を 0.1, 1, 10  $\mu$ M の濃度で累積的に加えて評価した。各濃度の化合物の前処置時間は 2 分とした。

#### (試験例) N 型カルシウムチャンネル阻害活性 (蛍光色素法)

ヒト神経芽腫細胞 IMR-32 は ATCC (American Type Culture Collection) から入手した。培地はフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO) に 2mM L-グルタミン (GIBCO)、1mM ビルビン酸ナトリウム pH6.5 (GIBCO)、antibiotic/antimycotic 混合液 (GIBCO)、10% 牛胎児血清 (Cell Culture Technologies) を用いた。ポリ-D-リジン (SIGMA 製) 処理、コラーゲン (COLLAGEN VITROGEN 100: コラーゲン社製) 処理、を施したガラス底面の直径 35mm ディッシュ (イワキガラ

ス製)に3mlの $1 \times 10^5$  個/mlのIMR-32細胞を播いた。2日培養後、終濃度1mM ジブチルcAMP (dibutyl cAMP)、2.5  $\mu$ Mプロモデオキシウリジン(bromodeoxyuridine) (SIGMA 製)を添加し、さらに10から14日培養した細胞を活性測定に用いた。上記のよう調製したIMR-32細胞の培地を1ml の10 $\mu$ M fura-2/AM (同仁化学製)を含むフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し、25°Cで1時間インキュベートした。

次に培地をfura-2/AM を取り除いたフェノールレッド不含、アールス塩 (earle's salts supplyment) 含有のイーグル最小培地 (Eagle minimum essential medium) (GIBCO)に置換し37°Cで1時間インキュベートした。その後、培地をコーディングメEDIUM (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM  $MgCl_2$ 、1.8mM  $CaCl_2$ 、13.8mM D-グルコース)に置換した。N型カルシウムチャンネル阻害活性は、蛍光顕微鏡 (ニコン製)と画像解析装置ARGUS50 (浜松ホトニクス製)を用い測定解析した。すなわち1 $\mu$ M のニフェジピンを含有するコーディングメEDIUM (20mM HEPES-KOH、115mM NaCl、5.4mM KCl、0.8mM  $MgCl_2$ 、1.8mM  $CaCl_2$ 、13.8mM D-グルコース)をYチューブ法にて測定細胞に2分間投与環流し、その後60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤の急速投与をYチューブ法にて急速投与した後、試験化合物を0.1、1、10 $\mu$ M を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤を順次、Yチューブ法にて急速投与することによりチャンネル阻害活性を測定した。最後に1 $\mu$ M のオメガコノトキシンGVIA (ペプチド研究所製)を含んだ60mM塩化カリウム含有刺激用薬剤をYチューブ法にて急速投与することによりN型カルシウムチャンネルを100%阻害された状態とした。

表-1に、パッチクランプ法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性 (0.1 $\mu$ Mでのジヒドロピリジン誘導体による)とL型カルシウムチャンネル阻害活性 (10 $^{-7}$ Mでのジヒドロピリジン誘導体による)の測定結果を、表-2に、蛍光色



素法によるN型カルシウムチャンネル阻害活性の測定結果を示す。

表-1

実施例 No.	N-type阻害 0.1 $\mu$ M (%)	L-type阻害	
		$10^{-7}$ M (%)	IC <sub>50</sub> , nM
1	35	19	>1000
4	16	-7	914
12	24	21	220
17	16	-6	>1000

表-2

実施例 No.	N-type阻害 pIC <sub>50</sub>
1	5.3
4	5.8
10	5.6
12	5.9
17	5.8
21	6.1
34	6.2

上記から明らかなの如く新規ジヒドロピリジン誘導体は優れたN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。

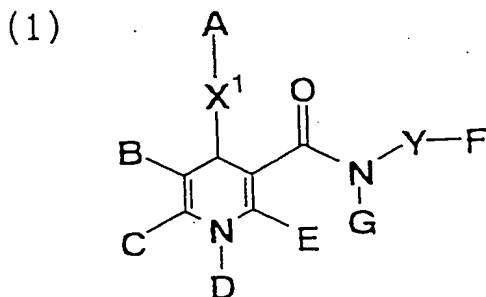
また、L型カルシウムチャンネルの阻害活性を測定したところいずれも活性は弱い物であった。

本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は選択的にN型カルシウムチャンネル阻害活性を示した。従って本発明の新規ジヒドロピリジン誘導体は脳梗塞、脳出血

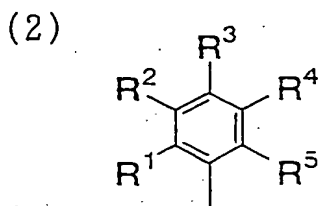
(クモ膜下出血を含む)などの発症後急性期の虚血による脳障害の改善、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、脳血管性痴呆及びALSなどの進行性脳変性疾患 (progress neurodegenerative disease) の諸症状改善、頭部損傷による脳障害の改善、糖尿病あるいは閉塞性血栓性血管炎に伴う疼痛および冷感の改善、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛などの種々の痛みの改善、気管支喘息、不安定狭心症および過敏性大腸炎症疾患などの心因性ストレスが関与する種々の疾患、気分障害及びエタノール嗜癖禁断症状などの薬物嗜癖禁断症状の治療方法を提供するものである。

## 請求の範囲

1. 下記一般式（１）で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

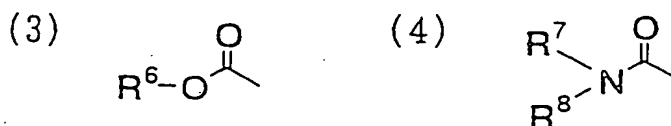


〔Aは、下記一般式（２）で表される基、１－ナフチル基、２－ナフチル基、チオフェン－３－イル基、チオフェン－２－イル基、フラン－３－イル基、フラン－２－イル基、ピリジン－４－イル基、ピリジン－３－イル基、ピリジン－２－イル基、インドール－２－イル基、インドール－３－イル基のいずれかを表し、



（式中R¹、R²、R³、R⁴、R⁵はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す）

Bは、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、テトラゾール基、トリアゾール基  
または下記一般式(3)又は(4)で表される基、



(式中 $\text{R}^6 \sim \text{R}^8$ は水素原子、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでいてもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基(ピリジン-3-イルプロピル基は除く)、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、 $\text{R}^7$ と $\text{R}^8$ は一緒になって環形成しても良く、この環はヘテロ原子を含んでいても良い。)

Cは、水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基を表し、

Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

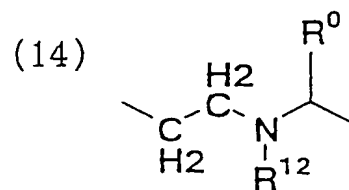
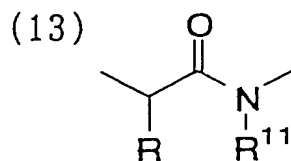
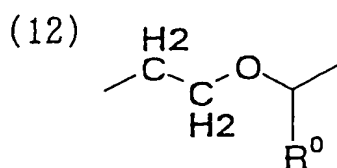
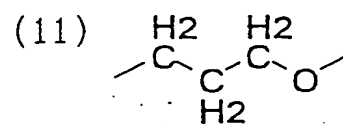
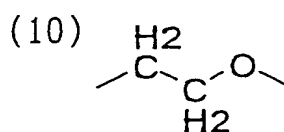
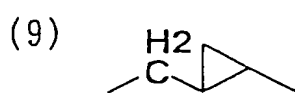
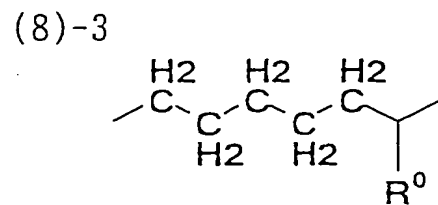
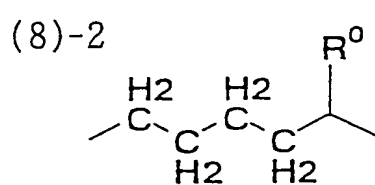
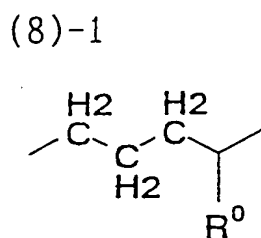
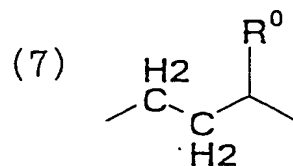
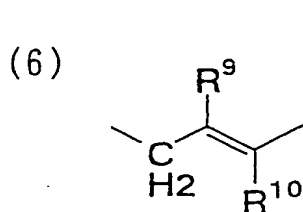
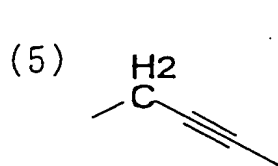
Eは、水素原子、低級アルキル基、ジメトキシメチル基、シアノ基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基を表し、

Fは、アリール基、ヘテロアリール基又は環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を含んでもよい)を表し、

Gは水素原子、低級アルキル基を表し、

$X^1$  は原子間結合、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、

Yは、下記一般式(5)～(14)のいずれかで表される基である。

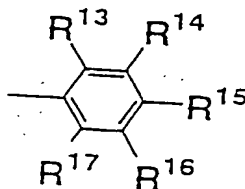


(式中 $R^9 \sim R^{12}$ 、 $R$ 及び $R^0$ はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、チオ低級アルキル基、アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表す。)

但し、 $B$ と $C$ が縮環してラクトン環またはラクタム環を形成してもよく、又、 $R^1 \sim R^3$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよく、又、 $R^9$ と $R^{10}$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

2. 式中、 $F$ が下記一般式(15)で表される基、チオフエン-3-イル基、チオフエン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、シクロヘキシル基、ピロリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、イミダゾール-1-イル基又はピロリジノン-1-イル基を表す請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。

(15)



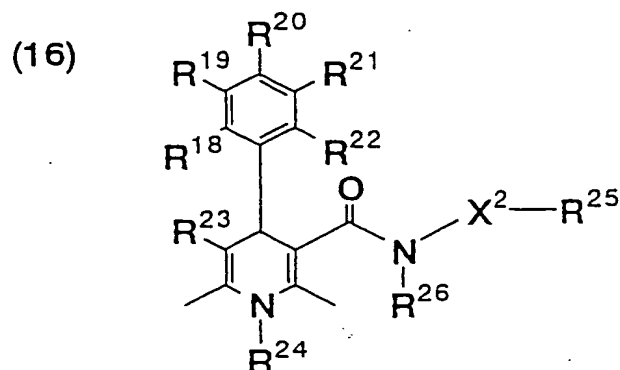
(式中 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有

してもよいカルボキシアミド基、アロイル基、アリール基、ヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表し、場合によっては鎖中にヘテロ原子を含んでも良く、 $R^{11} \sim R^{13}$ はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。)

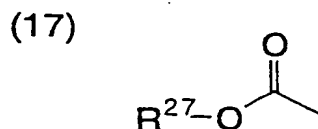
3. 式中、Yが一般式(6)で表される基である請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
4. 式中、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)である請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
5. 式中、Bが一般式(3)で表される基、一般式(4)で表される基(但し、 $R^7$ または $R^8$ のどちらか一方が水素原子を表す)、若しくはCと縮環してラクトン環を形成する場合のいずれかであり、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)である請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
6. 式中、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(6)で表される基(但し、式中 $R^9$ 及び $R^{10}$ は水素原子を表す。)である請求項1記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
7. 式中、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)、若しくは一般式(4)で表される基のいずれかを示し(但し、 $R^7$ または $R^8$ のどちらか一方が水素原子を表す)、Dが水素原子、Gが水素原子、 $X^1$ が原子間結合、Yが一般式(7)で表される基である請求項2記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
8. 式中、Bが一般式(3)で表される基(但し、 $R^6$ が水素原子を表す。)で

- ある請求項 7 記載のジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
9. 式中、B が一般式 (3) で表される基 (但し、 $R^6$  は水素原子以外の基を表す。)、D が水素原子、G が水素原子、 $X^1$  が原子間結合、Y が一般式 (7) で表される基である請求項 2 記載のジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
10. 式中、B が一般式 (3) で表される基 (但し、 $R^6$  がアリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基を表す。)、D が水素原子、G が水素原子、 $X^1$  が原子間結合、Y が一般式 (7) で表される基である請求項 2 記載のジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
11. 式中、A が一般式 (2) で表される基、B が一般式 (3) で表される基 (但し、 $R^6$  が水素原子を表す。)、D が水素原子、F が一般式 (15) で表される基、G が水素原子、 $X^1$  が原子間結合、Y が一般式 (6) で表される基 (但し、式中  $R^9$  及び  $R^{10}$  は水素原子を表す。) である請求項 1 記載のジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
12. 式中、C がメチル基、E がメチル基である請求項 11 記載のジヒドロビリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。
13. 下記一般式 (16) で示されるジヒドロビリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩。





〔式中 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表し、 $R^{23}$ はカルボキシ基、カルバモイル基、シアノ基、または下記一般式(17)で表される基であり、



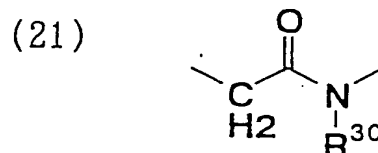
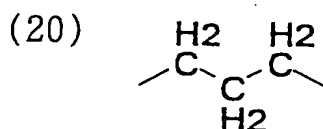
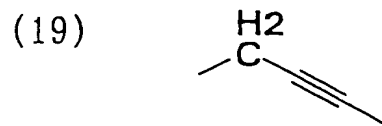
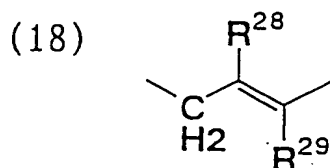
(式中 $R^{27}$ は、炭素数1～6の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基を表すが、場合により鎖中に1個の酸素原子を含んでいても良い。)

$R^{24}$ は、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

$R^{25}$ は、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、環状アルキル基を表し、

$R^{26}$ は、水素原子、低級アルキル基を表し、

$X^2$  は、下記一般式 (18) ~ (21) のいずれかで表される基である。



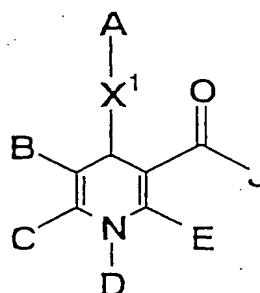
(式中  $R^{28} \sim R^{30}$  は、それぞれ同じでも異なっても良く、水素原子または低級アルキル基を表す。)

但し、 $R^{18} \sim R^{23}$  はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

14. 式中、 $R^{24}$ 、 $R^{25}$  及び  $R^{26}$  がいずれも水素原子であり、 $X^2$  が式 (18) である請求項 13 記載のジヒドロピリジン誘導体またはその医薬的に許容しうる塩。

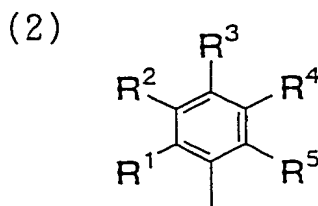
15. 下記一般式 (1-1) で示されるジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

(1-1)



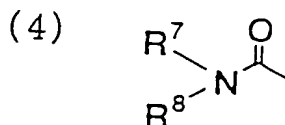
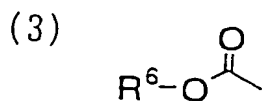
[A は、下記一般式 (2) で表される基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、インドール-2-イル基、インドール-3-イル基、キノリン

－２－イル基、キノリン－３－イル基、キノリン－４－イル基、キノリン－５－イル基、キノリン－６－イル基、キノリン－７－イル基、キノリン－８－イル基、その他ヘテロアリール基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、その他環状アルキル基（但し、基中にヘテロ原子を有していてもよい）のいずれかを表し、



（式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲノ低級アルキル基、ハロゲノ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルケニル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルコキシ基、またはアロイル基を表す）

Bは、シアノ基、ニトロ基、アセチル基、テトラゾール基、トリアゾール基または下記一般式（３）又は（４）で表される基、



（式中 $R^6 \sim R^8$ は水素原子、炭素数１～６の直鎖、分岐または環状の飽和または不飽和の炭化水素基、環状アルキル基（但し、基中にヘテロ原子を含んで

いてもよい)で置換されたアルキル基、置換または無置換のアリール基、置換または無置換のヘテロアリール基、ヒドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルケニル基、ヘテロアリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルケニル基、シアノ低級アルキル基、シアノ低級アルケニル基を表すが、上記の鎖中にヘテロ原子を含んでいても良い。また、 $R^7$ と $R^8$ は結合して環を組んでも良く、ヘテロ原子を含んでいても良い。)、

Cは、水素原子、ジメトキシメチル基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表し、

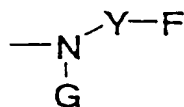
Dは、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アリール低級アルキル基を表し、

Eは、水素原子、ジメトキシメチル基、シアノ基、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロゲン低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、アジド低級アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表し、

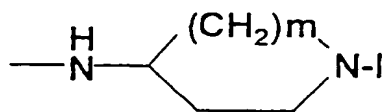
$X^1$ は原子間結合、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ を表し、

Jは、下記(J-1)~(J-3)のいずれかの基を表し、

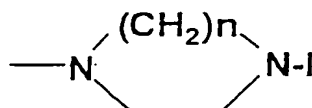
(J-1)



(J-2)



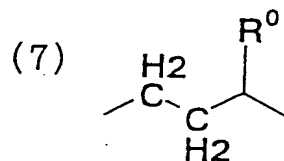
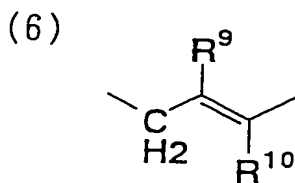
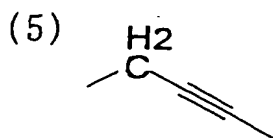
(J-3)



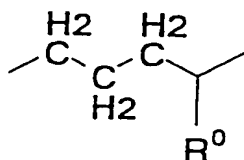
(式(J-1)中、Fは、アリール基、ヘテロアリール基又は環状アルキル基(但し、基中にヘテロ原子を有していてもよい)を表し、

Gは、水素原子、低級アルキル基を表し、

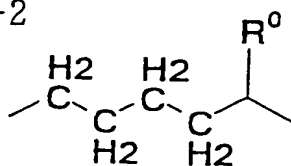
Yは下記一般式(5)～(14)、(22)、(23)のいずれかの基を表し、



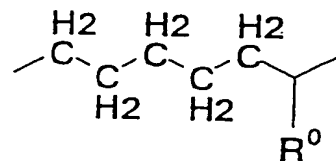
(8)-1



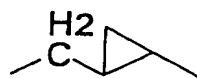
(8)-2



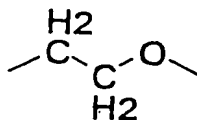
(8)-3



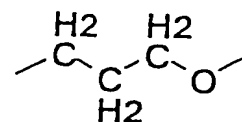
(9)

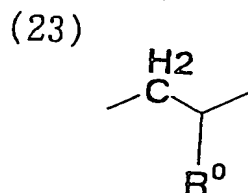
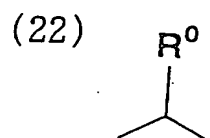
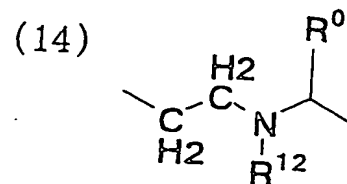
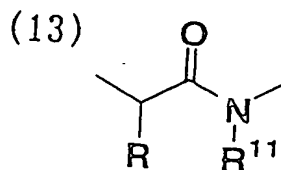
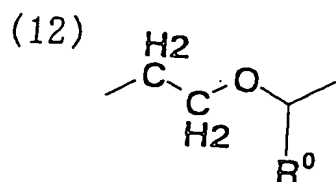


(10)



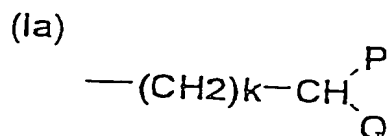
(11)





(式中  $R^9 \sim R^{12}$ 、 $R$  及び  $R^0$  はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、チオ低級アルキル基、アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール低級アルキル基を表す。))、

(式 (J-2) 及び (J-3) 中、 $m$  は、1~3 の整数を表し、 $n$  は 2 又は 3 の整数を表し、 $I$  は、アリール基、ヘテロアリール基、環状アルキル基 (基中にヘテロ原子を有していてもよい) 又は下記 (Ia) で表される基であり、



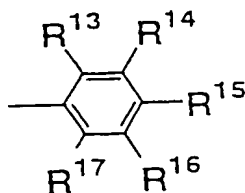
(式中、 $k$  は 0、1 又は 2 であり、 $P$  と  $Q$  はそれぞれ同じでも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルキル基、チオ低級アルキル基、アルキルチオ低級アルキル基、アリール基、アリール低級アルキル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリール低級アルキル基を表すが、 $P$  と  $Q$  は一緒になって環を形成していてもよく、この環はヘテロ原子を含んでいてもよい。)

但し、BとCが縮環してラクトン環またはラクタム環を形成してもよく、又、 $R^1 \sim R^3$  はいずれか二つが結合して環を形成してもよく、又、 $R^9$  と  $R^{10}$  はいずれか二つが結合して環を形成してもよい。]

16. 式中、J が式 (J-1) で表される基である請求項 15 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

17. 式中、F が、下記一般式 (15) で表される基、チオフェン-3-イル基、チオフェン-2-イル基、フラン-3-イル基、フラン-2-イル基、ピリジン-4-イル基、ピリジン-3-イル基、ピリジン-2-イル基、イミダゾール-1-イル基、その他ヘテロアリアル基、ピペリジン-1-イル基、ピペリジン-4-イル基、ピロリジン-1-イル基、ピロリジン-3-イル基、ピペリジノン-1-イル基、ピロリジノン-1-イル基、ビペラジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基、シクロヘキシル基、シクロペンチル基、その他炭素数 3~8 の環状アルキル基のいずれかの基を表す請求項 16 記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする N 型カルシウムチャンネル拮抗剤。

(15)



(式中  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$  はそれぞれ同じでも異なっても良く、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルカノイル基、ヒ

ドロキシ低級アルキル基、ヒドロキシ低級アルコキシ基、ヒドロキシ低級アルケニル基、ハロゲン低級アルキル基、ハロゲン低級アルコキシ基、ハロゲン低級アルケニル基、アリール低級アルキル基、アリール低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよいカルバモイル基、置換基を有してもよいカルボキシアミド基、アロイル基、アリール基、ヘテロアリール基、または炭素数3～8の環状の飽和炭化水素基を表し、場合によっては鎖中にヘテロ原子を含んでも良い。)

18. 請求項1～14のいずれか1項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とするN型カルシウムチャンネル拮抗剤。
19. 請求項15～17のいずれか1項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。
20. 請求項1～14のいずれか1項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする脳梗塞、脳出血の発症後急性期の虚血による脳障害、アルツハイマー、AIDS関連痴呆、パーキンソン氏病、進行性脳変性疾患、頭部損傷による神経障害、閉塞性血栓血管炎に伴う疼痛、手術後の痛み、偏頭痛、内臓痛、気管支喘息、不安定狭心症、過敏性大腸炎症疾患、薬物嗜癖禁断症状いずれかの治療剤。
21. 請求項1～14のいずれか1項記載のジヒドロピリジン誘導体、またはその医薬的に許容しうる塩を有効成分とする医薬組成物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05801

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D211/90, 401/12, 405/12, 498/04, A61K31/445, 31/495, 31/535

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D211/90, 401/12, 405/12, 498/04, A61K31/445, 31/495, 31/535

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 94/22829, A1 (Synaptic Pharmaceutical Cor.), 13 October, 1994 (13. 10. 94) & US, 5767131, A	1-21
A	JP, 62-175462, A (Bayer AG.), 1 August, 1987 (01. 08. 87) & DE, 3601397, A & EP, 234196, A & US, 4753936, A	1-21
A	Sainani, J.G. et al., "Formation of 1, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydropyrido[4,3-b]pyridine by Hantzsch Synthesis." Ind. J. Chem., Sect. B:Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 34B, No. 1, 17-20 (1995)	1-21
A	Sadanandam, YS, et al., "Synthesis and pharmacology of new 1,4-dihydropyridines." Eur. J. Chem., Vol. 29, No. 12, 975-979 (1994)	1-21

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search  
24 March, 1999 (24. 03. 99)

 Date of mailing of the international search report  
6 April, 1999 (06. 04. 99)

 Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP98/05801

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D211/90, 401/12, 405/12, 498/04,  
A61K 31/445, 31/495, 31/535

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D211/90, 401/12, 405/12, 498/04,  
A61K 31/445, 31/495, 31/535

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 94/22829, A1 (Synaptic Pharmaceutical Cor.), 13. 10月. 1994 (13. 10. 94) & US, 5767131, A	1-21
A	JP, 62-175462, A (バイエル・アクチエン・ゲゼルシャフト), 1. 8月. 1987 (01. 08. 87) & DE, 3601397, A & EP, 234196, A & US, 4753936, A	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 03. 99

国際調査報告の発送日

06.04.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

星野 紹英 印

4C

8217

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Sainani, J. G. et. al, "Formation of 1, 4, 5, 6, 7, 8-hexahydro-pyrido[4, 3-b]pyridine by Hantzsch Synthesis." Ind. J. Chem., Sect. B:Org. Chem. Incl. Med. Chem., Vol. 34B, No. 1, 17-20 (1995)	1-21
A	Sadanandam, YS, et. al, "Synthesis and pharmacology of new 1, 4-dihydropyridines." Eur. J. Chem., Vol. 29, No. 12, 975-979 (1994)	1-21